Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik

Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H. G. Mertens

STIFF-MAN-SYNDROM UND NEUROMYOTONIE

-Eine klinisch-neurophysiologische Studie-

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Wiedemann

aus Nördlingen

Würzburg, 21. Januar 1981

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik

Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H. G. Mertens

STIFF-MAN-SYNDROM UND NEUROMYOTONIE

-Eine klinisch-neurophysiologische Studie-

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Wiedemann

aus Nördlingen

Würzburg, 21. Januar 1981

Referent:	Prof. Dr. med. K. Ricker
Korreferent:	Prof. Dr. med. H.G. Mertens
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Februar 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0070

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODIK	4
III.	DAS KRANKHEITSBILD DES STIFF-MAN-SYNDROMS	7
	1. Vorkommen, Geschlechts- und Altersverteilung	7
	2. Klinisches Bild	9
	3. Klinisch-neurologische Befunde	15
	4. Elektromyographie	17
	5. Elektroneurographie	19
	6. Neuropharmakologie	20
	7. Histologie	22
	8. Röntgen	23
	9. Labor	23
	10. Psychiatrische Aspekte	24
	11. Abweichende Symptome und Befunde	24
	12. Therapie	26
IV.	DAS KRANKHEITSBILD DER NEUROMYOTONIE	29
	1. Vorkommen, Geschlechts- und Altersverteilung	29
	2. Klinisches Bild	31
	3. Klinisch-neurologische Befunde	38
	4. Elektromyographie	40
	5. Elektroneurographie	43
	6. Neuropharmakologie	44
	7. Histologie und Histochemie	45
	8. Nervenbiopsie	47
	9. Abweichende Symptome und Befunde	48
	10. Therapie	
V.	DIFFERENTIALDIAGNOSE	56

Seite

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 67

1. Fall I: A.M.-B., 62 Jahre, weiblich 67
Neuromyotonie

1.1 Anamnese 67
1.2 Untersuchungsbefund 68
1.3 Elektromyographie 69
1.4 Elektroneurographie 75
1.5 Therapie und Verlauf 75
1.6 Epikrise 76

2. Fall II: I.B., 54 Jahre, weiblich 77
klassisches Stiff-man-Syndrom

2.1 Anamnese 77
2.2 Untersuchungsbefund 78
2.3 Elektromyographie 79
2.4 Elektroneurographie 80
2.5 Muskelhistologie 81
2.6 Therapie und Verlauf 81
2.7 Epikrise 82

3. Fall III: K.W., 42 Jahre, männlich 83
atypisches Stiff-man-Syndrom

3.1 Anamnese 83
3.2 Untersuchungsbefund 84
3.3 Elektromyographie 85
3.4 Elektroneurographie 90
3.5 Muskelhistologie 90
3.6 Therapie und Verlauf 91
3.7 Epikrise 91

4. Fall IV: A.J., 50 Jahre, weiblich 92
Stiff-man-Syndrom?

VII. DISKUSSION 93

1. Erörterung der Pathogenese anhand der Literatur 93

2. Diskussion der Befunde bei den eigenen Krankheits- 102
fällen

3. Pathogenetische Schlußfolgerungen aufgrund eigener 115
Untersuchungsergebnisse

VIII. ZUSAMMENFASSUNG 120

LITERATURVERZEICHNIS I - XV

I. EINLEITUNG

MOERSCH und WOLTMAN beschrieben erstmals im Jahre 1956 unter der Bezeichnung "progressive fluctuating muscular rigidity and spasm" ein bis dahin unbekanntes Krankheitsbild, dessen Symptomatik durch eine proximal beginnende, oft schubweise, häufiger jedoch progredient verlaufende Versteifung der Muskulatur und schmerzhafte, plötzlich einschießende Muskelspasmen charakterisiert war. Im Hinblick auf die hochgradige Versteifung ihrer 14 Patienten wählten die Autoren die Bezeichnung "Stiff-man-Syndrom".
ISAACS berichtete im Jahre 1961 über zwei Patienten mit generalisierten tonischen Muskelverkrampfungen, Muskelfaszikulieren, Myokymien sowie einer gestörten Erschlaffung nach Willküraktivität und schlug die Bezeichnung "Syndrome of continuous muscle fiber activity" vor. Nach drei weiteren Fallbeobachtungen prägten MERTENS und ZSCHOCKE 1965 den Ausdruck "Neuromyotonie" für dieses Krankheitsbild. Dieser Name soll einerseits auf die Ähnlichkeit mit der Myotonia congenita hinweisen, andererseits aber auch gleichzeitig den besonderen Charakter der vom peripheren Nervensystem ausgehenden Störung zum Ausdruck bringen. In späteren Berichten erschien das Leiden unter mannigfachen Bezeichnungen wie "Myokymie mit beeinträchtigter Muskelentspannung" (GARDNER-MEDWIN und WALTON 1969), "Generalisierte Muskelsteifheit, Faszikulation und Myokymie mit Ursprung im peripheren Nerven" (WALLIS u. Mitarb. 1970), "Periphere Neuropathie mit Myokymie, ununterbrochener Muskelkontraktion und Daueraktivität der motorischen Einheit" (WELCH u. Mitarb. 1972), "Muskelsteifheit, hervorgerufen durch dauernde Hyperaktivität des peripheren Nerven" (BLACK u. Mitarb. 1972).

Stiff-man-Syndrom und Neuromyotonie gehören zu den seltenen, nicht erblichen, ätiologisch ungeklärten Krankheitsbildern in der Neurologie. Die bisher mitgeteilten Beobachtungen erlauben keine Aussage über bestimmte auslösende Faktoren.
Über die Pathogenese des Stiff-man-Syndroms gibt es eine Reihe von z.T. widersprüchlichen Hypothesen, eine endgültige Klärung steht noch aus. Trotz einiger neuer Erkenntnisse sind auch heute die pathogenetischen Zusammenhänge zum Verständnis des Stiff-man-Syndroms ungeklärt.

MERTENS und RICKER (1968) vermuteten, daß der Ursprungsort der unwillkürlichen Aktivität in der Spindelafferenz des Reflexbogens liegen könnte und haben deshalb "Spindelmyotonie" als Krankheitsbezeichnung vorgeschlagen. In neuerer Zeit findet die Hypothese einer gesteigerten noradrenergen Aktivität im Bereich supraspinaler tonusregulierender Systeme immer mehr Beachtung. GUILLEMINAULT u. Mitarb. (1973) waren die ersten, die eine zentrale Pathogenese des Stiff-man-Syndroms diskutierten, da sich bei ihrer Patientin das klinische Zustandsbild nach Gabe von L-Dopa akut verschlechtert hatte. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die neuroendokrinologischen Untersuchungen von SCHMIDT u. Mitarb. (1975) sowie von ISAACS (1979), die in ihren Fällen eine signifikante Korrelation der MHPG-Konzentration im Urin mit der klinischen Symptomatik nachweisen konnten. Diese Befunde könnten für eine kausale Bedeutung der gesteigerten Aktivität noradrenerger Neurone in der Pathogenese des Stiff-man-Syndroms sprechen. Therapieversuche zielen deshalb letztlich darauf ab, den erhöhten Noradrenalinspiegel im Gehirn durch Benzodiazepin-Derivate wie Diazepam und Clonazepam zu senken. Die Therapieerfolge mit dem zentral wirksamen GABA-Derivat Baclofen (Lioresal^{R}) sprechen dafür, daß außer dem noradrenergen System auch das gabaminerge System bei der motorischen Dysregulation beteiligt ist. Die meist nur unbefriedigende Besserung der klinischen Symptomatik läßt jedoch vermuten, daß diesem Transmittersystem wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle in der Pathogenese des Stiff-man-Syndroms zukommt.

Im Gegensatz zum Stiff-man-Syndrom handelt es sich bei der Neuromyotonie um eine Erkrankung im Bereich des peripheren Nervensystems. Als Ursprungsort der neuromyotonen Funktionsstörung sind die Teile des peripheren Nerven proximal des postsynaptischen Endplattenabschnitts und distal des interspinalen Abschnitts des Motoneurons anzusehen. Die Hypothese von ISAACS, daß den tonischen Muskelverkrampfungen eine excessive Acetylcholinfreisetzung am neuromuskulären Übergang zugrundeliegt, konnte inzwischen durch den Nachweis normaler Mikroendplattenpotentiale bei der Neuromyotonie (LAMBERT, 1977) widerlegt werden. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse nach peripherer Nervenblockade ist anzunehmen, daß die pathologische Daueraktivität von sämtlichen Anteilen des peripheren motorischen Nerven distal des intraspinalen Abschnitts ausgehen kann. Auch die in einigen gesicherten Fällen von Neuromyotonie nachgewiesenen histologisch faßbaren

Strukturanomalien des Muskelparenchyms mit teils gruppierten, teils diffusen Faseratrophien lassen sich mit einem Sitz der Funktionsstörung im Bereich des peripheren Nervenkabels vereinbaren. Die ergänzende enzymhistochemische Differenzierung der Fasertypen gestattet es, die beobachteten Strukturveränderungen weitgehend als Typ-II-Faseratrophien zu klassifizieren.

Fast alle Veröffentlichungen der letzten zwanzig Jahre stammen aus dem englischen, französischen und italienischen Sprachraum. Im deutschsprachigen Raum existiert unseres Wissens keine zusammenfassende Übersicht. Ziel dieser Arbeit soll es daher sein, anhand eigener Falluntersuchungen und der in der Weltliteratur mitgeteilten Krankheitsfälle eine umfassende Darstellung des Stiff-man-Syndroms und der Neuromyotonie zu geben.

II. MATERIAL und METHODIK

Es wurden die Krankengeschichten von 57 Patienten mit Stiff-man-Syndrom und 43 Patienten mit Neuromyotonie ausgewertet, die seit der Erstbeschreibung in der Weltliteratur mitgeteilt worden sind. Bei der Krankheitsbeschreibung berücksichtigten wir nur diejenigen kasuistischen Mitteilungen, bei denen nach kritischer und eingehender Durchsicht die Diagnose Stiff-man-Syndrom bzw. Neuromyotonie gesichert erschien. Soweit vorhanden, wurdem beim Stiff-man-Syndrom außer der elektrophysiologischen und neuropharmakologischen Befunde auch neuroendokrinologische Untersuchungsergebnisse zur Klärung der Ätiopathogenese herangezogen. Vier Krankheitsfälle mit einem der Neuromyotonie ähnlichen Syndrom konnten weder nach dem klinischen noch nach dem elektromyographischen Befund diagnostisch eindeutig zugeordnet werden, da einige wichtige, zur sicheren Diagnosestellung unbedingt erforderliche Zusatzuntersuchungen fehlten. 15 Patienten mit "Stiff-man-Syndrom" mußten ausgeschlossen werden, da nicht sämtliche diagnostische Kriterien erfüllt waren und es sich hier nach derzeitigem Kenntnisstand wahrscheinlich um andere Erkrankungen handelt. Drei Fälle von Stiff-man-Syndrom wurden von derselben Arbeitsgruppe unmittelbar nach der Erstveröffentlichung nochmals in einer anderen Zeitschrift publiziert, so daß diesen Patienten beim Zitat jeweils zwei Nummern zugeordnet werden mußten (4,21; 29,62; 22,113). Eine Patientin mit Stiff-man-Syndrom (109) konnte 8 Jahre nach der Erstbeschreibung von anderen Autoren (103) nachuntersucht werden.

Während der letzten vier Jahre (1976-1980) konnten wir in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg zwei Patienten mit Stiff-man-Syndrom und eine Patientin mit Neuromyotonie untersuchen. Zur Verlaufsbeobachtung benutzten wir neben der klinischen Symptomatik die Elektromyographie. Die Auswahl der untersuchten Muskeln richtete sich hauptsächlich nach der jeweils vorherrschenden Lokalisation der Muskelverkrampfung.

Die elektromyographische Ableitung der willkürlichen und unwillkürlichen Aktivität erfolgte mit einem 3-Kanal-Elektromyographen mittels konzentrischer Nadelelektroden nach folgendem Programm:

1. Ruheableitung

   Der Patient versucht, die betroffenen Muskeln bestmöglich zu entspannen. Voraussetzung ist eine bequeme Lagerung des Patienten. Psychische Erregung soll während der Untersuchung vermieden werden, da Emotionen die unwillkürliche Aktivität verstärken können.

2. Ableitung bei leichter Muskelanspannung zur Beurteilung von Form, Dauer und Amplitude der Potentiale motorischer Einheiten.

3. Ableitung bei mittelstarker Willkürinnervation zum Ausschluß einer frühzeitigen Rekrutierung motorischer Einheiten.

4. Ableitung bei maximaler Willkürinnervation zum Ausschluß von Neuro- und Myopathien.

5. Simultane Ableitung aus Agonist und Antagonist während alternierender aktiver und passiver Beuge - und Streckbewegungen zur Prüfung auf Mitinnervation des Antagonisten bei Willkürinnervation des Agonisten bzw. zur Beurteilung der durch Dehnung des Agonisten reflexartig ausgelösten "Entdehnungsaktivität" im Antagonisten.

6. EMG-Ableitung nach plötzlichem Innervationsstop zur Analyse der Dekontraktionshemmung.

7. Mechanographische Registrierung zur Objektivierung der durch aktive Innervation und passive Bewegungen induzierten initialen Steigerung des Muskelruhetonus.

Bei Vorliegen von repetitiven Entladungsserien wurde nur dann der Begriff "pseudomyoton" verwendet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

1. Plötzlicher Beginn, plötzliches Ende
2. Dauer: Sekunden bis Minuten
3. Potentiale: Spikes, komplexe Potentiale, positive Wellen
4. Weitgehend konstante Frequenz, sprunghafte Frequenzänderung
5. Auslösung: Nadelbewegung und spontan, nicht durch Perkussion
6. Motorrad- oder Maschinengeräusch

Zusätzlich wurde die Beeinflussung der elektromyographisch zu registrierenden pathologischen Spontanaktivität durch Differentialblockade des peripheren Nerven, Spinalanästhesie und Blockierung der neuromuskulären Synapse (Curare) geprüft. Den Grad der peripheren Nervenblockade kontrollierten wir durch Nervenstimulation proximal der Injektionsstelle unter Beurteilung des evozierten Summenpotentials im Muskel. Bei unserer Patientin mit Neuromyotonie wurde außerdem der Einfluß einer 5minütigen Ischämie durch suprasystolische Stauung der Blutzufuhr am Oberarm, sowie einer 5minütigen Hyperventilation bei gleichzeitiger Bikarbonatgabe untersucht.

Für die Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wurde der Nerv mit bipolaren Oberflächenelektroden supramaximal gereizt und das dazugehörige Muskelantwortpotential (MAP) mit zwei Oberflächenelektroden abgeleitet, wobei die differente Elektrode über der Endplattenregion und die indifferente Elektrode über der distalen Sehne des zu untersuchenden Muskels angebracht wurde.

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wurde sowohl orthodrom als auch antidrom bestimmt. Bei der orthodromen Methode erfolgte die supramaximale Reizung des sensiblen Nerven mit Ringelektroden (in Fingern und Zehen) bzw. Oberflächenelektroden (bei proximalen Reizorten). Zur Ableitung der sensiblen Nervenaktionspotentiale (NAP) bevorzugten wir unipolare Nadelelektroden. Bei der antidromen Technik wurde proximal am Nervenstamm mit einer submaximalen Reizintensität gereizt und das NAP distal mit Oberflachenelektroden abgeleitet.

Mittels repetitiver elektrischer Reizung des peripheren Nerven und Registrierung der Reizantworten am zugehörigen Muskel (MAP) wurde die neuromuskuläre Synapsenfunktion überprüft.

Die silent period registrierten wir nach mechanischer Auslösung des entsprechenden Muskeleigenreflexes und nach elektrischer supramaximaler Nervenreizung. Bei gesunden, noch nicht verkrampften Muskeln erfolgte die Messung unter ganz leichter Willkürinnervation. Nach mechanischer bzw. elektrischer Auslösung der Reflexantwort wurde die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der elektromyographischen Aktivität gemessen.

Der H-Reflex wurde durch elektrische Stimulation des N. tibialis in der Kniekehle mit Impulsen von 1 msec Dauer ausgelöst und vom M. soleus mit Oberflächenelektroden abgeleitet.

III. DAS KRANKHEITSBILD DES STIFF-MAN-SYNDROMS

1. Vorkommen, Geschlechts- und Altersverteilung

1.1 Vorkommen

Das Stiff-man-Syndrom ist zwar eine seltene Erkrankung kommt aber überall in der Welt vor. Außer aus Amerika (13a,13b,33,35,37a,37b,68,74,75, 90,95,104), Kanada (22,23,113) und Europa (4,5,8,21,29,30,49,55a,55b,60, 62,64,66a,66b,73,79,80,87,93,94,97,101,103,109,116,121) sind auch Fälle aus Südafrika (47), Indien (26), Australien (105,108a,108b) und Israel (120) bekannt.

1.2 Geschlechtsverteilung

Männer erkranken etwa im Verhältnis 3:2 häufiger als Frauen. Die Hypothese einer Androtropie läßt sich nicht mehr aufrechterhalten. Beide Geschlechter sind offenbar annähernd gleich schwer betroffen; die vorliegenden Beobachtungen sprechen nicht für eine unterschiedlich starke Ausprägung bei Männern und Frauen.

1.3 Alter

Die Altersverteilungskurve des Stiff-man-Syndroms ist, wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, unimodal mit einem Gipfel im 5. bis 7. Dezennium. Bei nur wenigen Patienten entwickelt sich die Erkrankung schon vor dem 30. Lebensjahr, noch seltener ist die Altersgruppe über 70 Jahre betroffen.

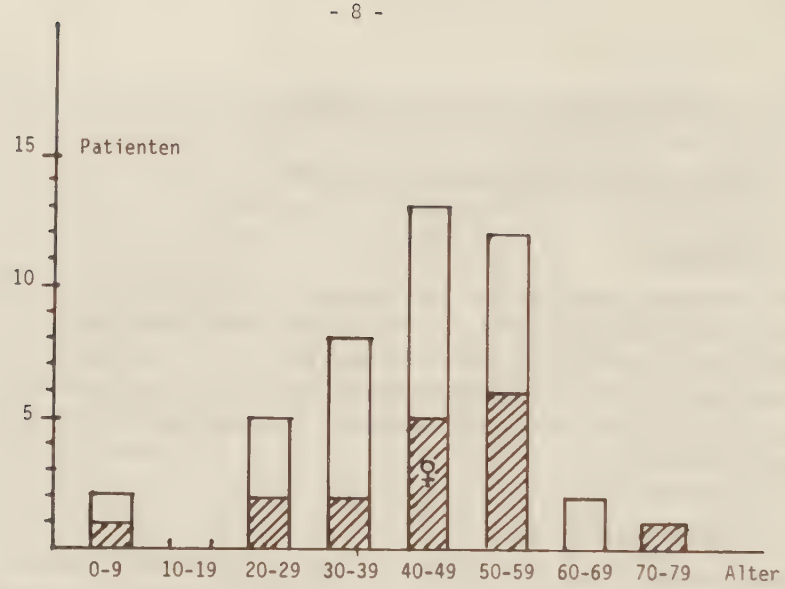


Abb. 1 Alter der Patienten bei Beginn der Erkrankung

			gesamt
0 - 9 J.	1	1	2= 4%
10 - 19 J.			0= 0%
20 - 29 J.	3	2	5= 12%
30 - 39 J.	6	2	8= 19%
40 - 49 J.	8	5	13= 30%
50 - 59 J.	6	6	12= 28%
60 - 69 J.	2		2= 5%
70 - 79 J.		1	1= 2%
gesamt	26	17	43=100%
	Durch-schnitts-alter: 42,5 J.	Durch-schnitts-alter: 45,2 J.	Durch-schnitts-alter: 43,9 J.

Tab. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung bei Beginn der Erkrankung

2. Klinisches Bild

Die Erkrankung beginnt gewöhnlich mit einer ständig zunehmenden Versteifung der Rumpf- und proximalen Extremitätenmuskulatur. Nur selten setzt die Symptomatik akut oder subakut ein. Meist tritt die Muskelsteifheit anfangs mehr intermittierend auf und kann für ein paar Stunden ganz oder teilweise wieder verschwinden. Oft ist die Symptomatik zu Beginn der Erkrankung auf einzelne Muskeln oder Muskelgruppen beschränkt. Manchmal können die Beschwerden auch einseitig betont beginnen; in der Regel ist jedoch sehr bald auch die andere Körperseite ebenso stark betroffen.

Während sich in der Mehrzahl der beschriebenen Fälle die ersten Symptome schleichend progredient entwickelten, wiesen immerhin etwa 15% einen ziemlich plötzlichen Beginn auf. Bei vier Patienten wurde die Versteifung schon innerhalb weniger Tage klinisch manifest (29,62,68,80). In vier anderen Fällen hatte sich bereits nach einigen Wochen eine beträchtliche Muskelsteifheit entwickelt (60,68,101). Eine Patientin bot schon nach einem halben Jahr ein ziemlich fortgeschrittenes Bild mit starker Verspannung von Rumpf- und Oberschenkelmuskulatur und überlagernden heftigen Muskelspasmen, so daß sie sehr schnell bettlägerig wurde (30).

Bei den meisten Patienten manifestierten sich die ersten Symptome im Bereich der Rumpf- oder Oberschenkelmuskulatur. In acht Fällen waren primär die Oberarme, die Nacken- oder die Schultergegend betroffen (37,75,93,94, 101,103,104,109). Nur bei zwei Patienten ging die Störung von der Unterschenkelregion aus (55a, 87).

In sechs Fällen hatte die Versteifung asymmetrisch in nur einem Bein begonnen (4,21,29,55a,62,73,87,108a); kurze Zeit später war zwar auch die kontralaterale Extremität befallen, bei zwei dieser Patienten war jedoch auch in der Folgezeit die zuerst betroffene Seite deutlich stärker verspannt (4,21;29,62).

Einige Patienten klagten zu Beginn der Erkrankung über ziehende Muskelschmerzen in der Schulter-, Nacken- oder Rückengegend, die von einem quälenden Spannungs- und Steifigkeitsgefühl begleitet waren und häufig als "rheumatische" Beschwerden fehlgedeutet wurden (35,55b,75,94,104). Diese Patienten wurden deshalb zuerst in einer Rheumaklinik erfolglos behandelt.

Das klinische Bild des Stiff-man-Syndroms wird bestimmt durch eine tonische Muskelsteifigkeit mit überlagernden heftigen Spasmen. Im Gegensatz zur Neuromyotonie können die betroffenen Muskelpartien spontane Tonusschwankungen innerhalb kurzer Zeiträume zeigen. In Ruhe oder bei Beruhigung des Patienten lassen die Verspannungen manchmal vorübergehend nach, bis sie schließlich im Schlaf völlig verschwinden. Muskelfaszikulieren ist nicht erkennbar, auch Myokymien fehlen beim Stiff-man-Syndrom.

Die im Verlauf der Erkrankung auftretende Versteifung der Skelettmuskulatur zeigt ein typisches topographisches Muster. In der Regel sind die Beine häufiger betroffen als die Arme, die proximalen Abschnitte stärker als die distalen. Ein gleichstarker Befall von proximalen und distalen Muskeln tritt in etwa 20-30% der Fälle auf.

Bei der Mehrzahl der Patienten war die Muskelversteifung an Armen und Beinen nicht gleich stark ausgeprägt, sondern mehr bein- und proximalbetont. Lediglich in fünf Fällen betraf die Muskelrigidität überwiegend die Arme (33,75,93,94,101), nur bei drei Patienten bestand eine stärkere Versteifung der Unterschenkelmuskulatur (5,80,87).

Eine mehr oder weniger gleichmäßige Verteilung der Muskelsteifigkeit auf die proximalen und distalen Abschnitte der unteren Extremitäten wurde in insgesamt 12 Fällen beobachtet (4,21,29,30,62,68,75,79,87,94,101,108a,121). Mit Ausnahme eines Patienten, dessen linke Hand in Geburtshelferstellung versteift war (80), blieb die Beweglichkeit in Hand- und Fingergelenken weitgehend erhalten.

Die Bauchdeckenmuskulatur kann so hart sein, daß es schwierig oder gar unmöglich ist, Nahrung zu sich zu nehmen. Eine Ausdehnung der Funktionsstörung auf die Muskulatur des Pharynx ist nicht gerade selten (15% der Fälle). Entsprechend dem fluktuierenden Charakter der Muskelsteifigkeit ist jedoch der Schluckakt bei den meisten Patienten nicht dauernd behindert. In besonders schweren Fällen kann es auch zu einer Einschränkung der Atmung kommen. Die Gesichtsmuskulatur ist beim Stiff-man-Syndrom nur ganz selten betroffen (9% der Fälle), ganz im Gegensatz zur Neuromyotonie. Selbst bei schwer erkrankten Patienten bleibt die Gesichtsregion meist verschont. Eine Beteiligung der Kaumuskulatur gilt als ausgesprochene Rarität. Trismus wird beim Stiff-man-Syndrom gewöhnlich nicht beobachtet. Verkrampfungen der äußeren Augenmuskeln gehören nicht zum Krankheitsbild.

Ingesamt sieben Patienten litten unter Schluckstörungen (4,21,33,55a,68, 75,94,116). In einem Fall standen dysphagische Beschwerden sogar im Vordergrund der klinischen Symptomatik (105). Ein Jahr nach Krankheitsbeginn entwickelte sich ziemlich plötzlich eine Bolusobstruktion der Speiseröhre, die zu einer totalen Verlegung des Lumens führte und jede weitere Nahrungsaufnahme unmöglich machte. Der Schluckakt war so hochgradig behindert, daß selbst der Speichel nicht mehr hinuntergeschluckt werden konnte. Während des Schlafes blieb diese Storung unvermindert bestehen. Gleichzeitig litt der Patient auch unter tonischen Spasmen der Gesichts-, Nacken-, Rumpf-und Beckengürtelmuskulatur. Durch eine Oesophagus-Breischluckdarstellung ließ sich zeigen, daß der Dysphagie eine andauernde Verkrampfung des M. cricopharyngeus und der quergestreiften Muskeln des oberen Oesophagusdrittels zugrundelag; dementsprechend fehlte in diesem Bereich die normale Peristaltik. Eine neoplastische Lumenstenose konnte ausgeschlossen werden.

Bei sieben Patienten war die Atemmuskulatur so steif, daß die Thoraxamplitude erheblich reduziert und somit nur noch eine oberflächliche Atmung möglich war (4,21,37a,68,93,94,104,108b). Fast regelmäßig litten diese Kranken unter restriktiven Ventilationsstörungen. Bei zwei dieser Patienten war sogar eine Erweiterung des Thorax um nur 1 cm möglich (93,94). Die Untersuchungen von HOWARD (1963) sowie OLAFSON u. Mitarb. (1964) ergaben eine z.T. beträchtliche Verminderung der statischen Lungenvolumina und der dynamischen Atemgroßen. Das inspiratorische und exspiratorische Reservevolumen war im Vergleich zum Sollwert deutlich eingeschränkt. Das nach extremer Ausatmung in den Lungen verbleibende Luftvolumen (Residualvolumen) war gegenüber der Norm um das 2,5fache vergrößert. Das bei maximaler willkürlicher Hyperventilation in 1 min geatmete Volumen (Atemgrenzwert) war um etwa die Hälfte erniedrigt.

Nur ganz vereinzelt sind in der Literatur auch Patienten mit einer Beteiligung der Gesichtsmuskulatur beschrieben worden. Bei dem weitaus größten Teil der Kranken (91%) blieb die Gesichtsmuskulatur ausgespart. Lediglich bei fünf Patienten zeigte auch die mimische Muskulatur eine Tonuserhöhung mit entsprechender Starre der mimischen Bewegungen (Hypomimie). Manchmal wurde das Sprechen so erschwert, daß sich die Betreffenden nur noch im Flüsterton verständigen konnten (13,33,37a,94,116). Bei einer anderen Patientin war dagegen die Gesichtsmuskulatur nur leicht verspannt (64).Äußerst selten kam es auch zu einer Verengerung der linken (4,21,80) bzw. rechten (29,62) Lidspalte.

In einem Fall war dagegen die Gesichtsmuskulatur zuerst und am stärksten betroffen (49). Der Patient bemerkte zunächst Muskelzuckungen im Bereich des rechten M. orbicularis oculi, die sich kurz darauf auf die übrigen mimischen Muskeln der gleichen Seite und im Laufe eines Jahres auch auf die linke Gesichtshälfte und das Platysma ausgedehnt hatten. Auf der zuerst erkrankten Seite machten sich jedoch die Zuckungen auch in der Folgezeit am stärksten bemerkbar. Seelische Erregung wirkte regelmäßig intensivierend. Obwohl der streng einseitige Beginn der Erkrankung mit typischem Lokalisationsort anfangs durchaus an einen Spasmus facialis denken läßt, spricht der weitere klinische Verlauf mit Ausbreitung der Störung auf Schultergürtel- und Rumpfmuskulatur gegen diese zunächst naheliegende Annahme.

Mit Ausnahme einer Patientin, die wegen eines ständigen Krampfes der Massetermuskulatur den Mund nicht mehr als 1 mm öffnen konnte, wurde in den bisher mitgeteilten Fällen kein Trismus beobachtet (94).

Die meisten Patienten mit Stiff-man-Syndrom leiden auch unter plötzlich einschießenden Muskelspasmen , die gleichsam anfallsartig auftreten und sehr schmerzhaft sein können. Ein Verlust des Bewußtseins tritt gewöhnlich nicht ein. Im allgemeinen manifestieren sich diese Spasmen erst im späteren Krankheitsverlauf, manchmal können sie aber auch das erste Symptom sein.
Die Attacken werden - ähnlich wie beim Tetanus - durch sensorische Reize ausgelöst, ebenso durch aktive und passive Bewegungen von Armen oder Beinen, manchmal sogar schon durch bloßes Sprechen, Kauen oder Schlucken. Auch seelische Erregung wirkt regelmäßig als auslösender Faktor. Bei unerwarteten Ge-

räuschen kann sich die gesamte Körpermuskulatur derart stark verkrampfen, daß die Patienten das Gleichgewicht verlieren, "steif wie ein Stock" zu Boden stürzen und sich dabei nicht unerheblich verletzen können. Besonders lästig und auch gefährlich wird es, wenn die Spasmen während des Gehens auftreten.

Während anfangs zwischen den einzelnen Attacken noch "anfallsfreie Intervalle" von einigen Wochen bis Monaten liegen, nehmen die beschwerdefreien Intervalle allmählich ab, bis die Spasmen schließlich täglich vorhanden sind, manchmal sogar nur mit mehrstündigen Unterbrechungen.

Bei den meisten Patienten breiten sich die Spasmen in der Regel schnell auf die gesamte Rumpf- und Extremitätenmuskulatur aus und nehmen darüber hinaus ständig an Intensität zu. Während schwerer Attacken ist meist die Atemmuskulatur mitbetroffen, während dagegen die von den Gehirnnerven innervierte Muskulatur nur äußerst selten berührt wird. Gelegentlich kann es auch vorkommen, daß die Attacken nur ab und zu auftreten und den Patienten dann nicht so stark beeinträchtigen. Unabhängig vom Schweregrad können die Muskelspasmen offenbar nur wenige Minuten, aber auch einige Stunden andauern. Im Vordergrund der Begleitsymptomatik steht meist eine starke Beteiligung des vegetativen Nervensystems.

Bei etwa einem Drittel der Patienten begann die Erkrankung mit den typischen Muskelspasmen (23,29,33,55b,62,68,74,79,80,108a,116,121). Bei einer Patientin traten die Spasmen 20 Jahre lang nur sporadisch auf, wurden dann aber eigenartigerweise ohne einen ersichtlichen Grund plötzlich intensiver und häufiger (79).

Drei Patienten hatten im Durchschnitt mindestens eine Attacke in der Woche (75,80,120); bei insgesamt sechs Patienten wurden im Laufe eines Tages mehrere Anfälle beobachtet (23,33,37b,94,108b,121), bei zwei dieser Patienten sogar mehr als 10mal am Tag (37,120). In sieben Fällen traten die Spasmen auch in der Nacht auf, so daß die Kranken kaum schlafen konnten (4,8,21,30,80,87,93,94), was sich einmal auch durch ein simultan abgeleitetes EEG bestätigen ließ (30).

Bei 12 Patienten standen die Spasmen im Vordergrund der klinischen Symptomatik (5,22,23,26,33,68,74,80,95,113,121). Die Betroffenen litten unter besonders intensiven Schmerzen und befanden sich während der tonischen Muskelverkrampfungen in einem schockähnlichen Zustand, sie verzogen wegen der starken Schmerzen ihr Gesicht ("risus sardonicus mask of pain") und schrien laut auf. Die Verspannungen waren teilweise so heftig, daß durch den Muskelzug Schenkelhalsfrakturen entstanden (5,23,74), Gelenkköpfe aus ihren Pfannen sprangen (22,80,113) und nachträglich eingefügte Knochennägel oder Metallplatten sich verbogen (23,74). Zwei dieser schwer betroffenen Patienten starben während der Spasmen (5,108b).

Bei der weitaus größten Zahl der Patienten dauerten die Spasmen nur"ein paar Minuten". Selten waren sie kürzer. Nur bei einer Patienten wurden manchmal blitzartige Zuckungen einzelner Muskelindividuen beobachtet, die einige Sekunden anhielten und deshalb an Myoklonien erinnerten (101). In einigen Fällen soll dagegen die Dauer mehrere Stunden betragen haben (4, 21,37b,80,120).

Charakteristische vegetative Begleitsymptome waren heftige Schweißausbrüche, Tachykardie, Herzklopfen, Blässe, Bronchospasmus, Diarrhoe, Erbrechen und allgemeine starke Erregung. Bei einigen Patienten kam es auch vorübergehend zu einer Blutdruckerhöhung und zu einer Harnretention. Die bei einer Kranken gleichzeitig durchgeführte Bestimmung von Serumelektrolyten ergab keine Besonderheiten (22,113).

Der weitere Krankheitsverlauf erstreckt sich in der Regel über mehrere Jahre, manchmal sogar Jahrzehnte und ist durch eine ständig zunehmende Verschlechterung der klinischen Symptomatik gekennzeichnet. Bei einigen Patienten wird eine schubförmig sich verstärkende Versteifung der Muskulatur beobachtet. Manchmal kann das progressiv verlaufende Krankheitsbild auch für einige Jahre stationär bleiben. Nur selten kommt die klinische Symptomatik allerdings ganz zum Stillstand. Im allgemeinen gehen die primär lokalisierten Formen im Laufe der Erkrankung meist in eine generalisierte Form über, so daß - je nach der Dynamik des Krankheitsprozesses - nach einigen Wochen oder erst nach Monaten oder Jahren der größte Teil der quergestreiften Muskeln mit besonderer Bevorzugung der Nacken-, Rükken- und proximalen Extremitätenmuskulatur betroffen ist. Nicht immer ist die abnorme Erhöhung des Muskelruhetonus im Bereich der linken und rechten Extremitäten gleich stark ausgeprägt.

In 13 Fällen kam es zu einem klaren asymmetrischen Befall der Extremitäten, wobei die Versteifung bei über der Hälfte der Patienten auf der rechten Seite überwog (4,21,29,30,62,68,73,75,79,87,94,101,108a,121). Bei fast allen bisher beschriebenen Patienten waren Agonisten und Antagonisten annähernd gleichstark verspannt. Nur in zwei Fällen konnte man eine im Verhältnis zu den Flexoren unvergleichlich stärkere Beteiligung der Extensoren nachweisen (29,62,90).

Bei vielen Patienten ist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien die Muskulatur so stark verkrampft, daß daraus eine starke funktionelle Beeinträchtigung resultiert. Früher mühelos ausgeführte Tätigkeiten des Alltags- und Berufslebens bereiten jetzt erhebliche Schwierigkeiten.

Ist hauptsächlich die Beinmuskulatur betroffen, so werden die Patienten etwa 5-10 Jahre nach Beginn der Erkrankung oft gehunfähig. Ihr Gang wird langsam, kleinschrittig und unsicher-breitbeinig, wobei sie wie gegen einen stärkeren Widerstand mühsam und verzögert vorwärtsschreiten und die fehlende Beweglichkeit in Hüft- und Kniegelenken aktiv zu überwinden versuchen. Die Kranken wirken dadurch beim Gehen plump und ungeschickt, sie bewegen sich "steif wie ein Stock, gewissermaßen wie aus einem Stück gegossen" (Zinnsoldaten).

Bei starker Verkrampfung der Rücken- und Beckengürtelmuskulatur gehen und stehen die Patienten in einer Hyperextensionshaltung. Manchmal sind Rücken und Beine so stark überstreckt, daß das Gleichgewicht nicht mehr eingehalten werden kann und die Patienten deshalb beim Gehen und Stehen leicht dazu neigen nach vorne oder hinten umzukippen. Die Verspannung der Rückenstrecker kann manchmal von einer solchen Intensität sein, daß in der Wirbelsäule nur noch ein geringer Bewegungsspielraum erhalten bleibt.

Einige Patienten konnten sich nur mit fremder Unterstützung aus der Rückenlage aufrichten. Ebenso waren sie nicht mehr in der Lage, sich auf einem Stuhl niederzulassen oder bei Vorwärtsbeugen mit gestreckten Knien mit den Fingern den Boden zu erreichen. Bei acht Patienten fiel eine übertriebene Lendenlordosierung auf (8,37b,79,95,97,108a,121). Bei vier dieser Kranken war der M. erector trunci sogar so stark verkrampft, daß zwischen Rücken und Matratze eine Hand geschoben werden konnte (37b,97,108a,121).

Da meist auch die Nackenmuskulatur beim Stiff-man-Syndrom stark verspannt ist, ist die Beweglichkeit des Kopfes vor allem in späteren Krankheitsstadien hochgradig eingeschränkt; insbesondere kann dann das Kinn nicht mehr der Brust genähert werden. Wenn auch die Muskulatur der oberen Extremitäten betroffen ist, können sich die Patienten überhaupt nicht mehr oder nur noch unter großen Schwierigkeiten selbst ernähren (33,75,79,93,94,101). Manchmal ist die Nahrungsaufnahme zusätzlich behindert durch eine brettharte Verspannung der Bauchwand und durch gelegentlich auftretende Verkrampfungen der Pharynxmuskulatur.

Nicht selten entwickeln sich ausgeprägte, meist irreversible Kontrakturen der befallenen, über Jahre hinweg versteiften Muskulatur.

So kam es bei mehreren Patienten zu Beugekontrakturen in den Ellenbogen- (94,101) und Handgelenken (33) und zu teilweise erheblichen Deformitäten im Bereich der Füße (Hohlfuß-, Klumpfuß- und Spitzfußstellung) (4,5,21, 26,29,33,62,80,94,108a). Bei drei Patienten war der Kopf zwischen die Schultern gezogen (64,101;103,109). Schwere Kontrakturen der Schultergürtelmuskulatur erweckten in einem Falle den Eindruck einer Subluxation im Schultergelenk (101).

Schließlich werden die Patienten bettlägerig und liegen in diesem Spätstadium der Erkrankung völlig unbeweglich im Bett. Die Extremitäten sind dabei so gelagert, daß eine optimale Entspannung der Muskulatur möglich ist und keine Spasmen durch eventuelle Fehlhaltungen induziert werden.

Vollständige Remissionen kommen gewöhnlich nicht vor. Bei rechtzeitigem Therapiebeginn können sich jedoch einige Symptome im Laufe der Erkrankung wieder zurückbilden.

Durch die Grunderkrankung selbst bedingte Todesfälle waren bisher sehr selten (5,67,108b). Fünf Patienten waren infolge ihrer jahrelangen Bettlägerigkeit stark abgemagert (4,21,33,37a,79,108b) und deshalb in erhöhtem Maße resistenzgeschwächt und infektanfällig.

3. Klinisch-neurologische Befunde

3.1 Palpation der Muskulatur

Die betroffenen Muskeln fühlen sich meist bretthart an. Deutlich erhöht ist vor allem der Tonus der Nacken- und Schultermuskulatur, der langen Rückenstrecker und der Oberschenkelmuskulatur; aber auch die Bauchwand kann bisweilen brettartig verhärtet sein.

3.2 Reflexstatus

Die Muskeleigenreflexe sind beim Stiff-man-Syndrom häufig brüsk und allgemein lebhaft, jedoch nicht pathologisch gesteigert. Nicht selten lassen sie sich aber auch wegen der andauernden starken Muskelverspannung nur schwach oder überhaupt nicht auslösen: manchmal sind die Extremitäten so fixiert, daß es nicht gelingt, eine klinisch erkennbare Reflexzuckung auszulösen. Pathologische Reflexe oder unerschöpfliche Kloni fehlen gewöhnlich.

Drei Patienten boten manchmal bei der Untersuchung ein positives Babinski-Phänomen (30,97,101). Nach erfolgreicher Therapie mit Diazepam ließ sich allerdings in einem dieser Fälle kein "intermittierender Babinski-Reflex" mehr nachweisen (101).
Bei 12 Patienten war die bei plantarer Hautreizung erfolgende Reflexantwort schwer zu beurteilen und ein positiver Babinski-Reflex nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen (4,21,55a,66a,75,79,94,121). Manchmal hatte man den Eindruck, daß es sich nicht um eine echte langsame tonische Dorsalflektion der Großzehe handelte, sondern in Wirklichkeit durch die Reizung des lateralen Fußsohlenrandes ein Spasmus des M. extensor hallucis longus ausgelöst wurde; außerdem war in einem Fall die Reflexantwort unter Allgemeinanästhesie mit Thiopental® eindeutig zu beurteilen, es ließ sich ein normaler Fußsohlenreflex auslösen.
Bei drei Patienten waren die Muskeleigenreflexe von kurzen Klonismen gefolgt (30,64,94).

3.3 Sensibilitätsprüfung

Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität fehlten bei allen bisher untersuchten Patienten mit typischem Stiff-man-Syndrom. Bei einem Patienten bestanden zu Beginn der Erkrankung sensible Reizerscheinungen in Form von gürtelförmigen Parästhesien, die ringförmig um den Rumpf lokalisiert waren. In diesem Fall traten das Jucken und Kribbeln sowie die kurz darauf sich entwickelnden Muskelverkrampfungen im Bereich desselben Rückenmarkssegments (L_{1-3}) auf (29,62).

3.4 Untersuchung der Willkürmotorik

Die Willkürbewegungen sind meist als Folge der abnormen Muskeltonuserhohung stark behindert und im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung häufig sogar völlig unmöglich geworden. Jede kräftige Willkürinnervation löst eine zusätzliche tonische Verkrampfung aus, die auch nach wiederholter Muskelaktion nur geringfügig nachläßt. Fast regelmäßig sind dann die Bewegungen wegen der sich verstärkenden intensiven Schmerzen oft völlig erschwert.

3.5 Prüfung der passiven Beweglichkeit in den Gelenken

Den erhöhten Muskeldehnungswiderstand kann man klinisch am besten bei aufgezwungenen Bewegungen prüfen. Die verspannten Muskeln setzen allen passiven Bewegungen einen erheblichen Widerstand entgegen, der in Beuge- und Streckstellung auftritt und sich auch durch einschleichende Bewegungen nicht umgehen läßt. Jeder Versuch, die Extremitäten zu strecken oder zu beugen, führt vielmehr zu einer weiteren Erhöhung des Muskelruhetonus. Ein Taschenmesser- bzw. Zahnradphänomen findet sich nicht.

3.6 Beurteilung der Muskelkraft

Die Muskelkraft läßt sich wegen der andauernden Muskelverspannung nur schwer beurteilen. Wenn die Muskeln bei der Untersuchung jedoch genügend entspannt sind und somit ein gewisser Bewegungsspielraum wiederhergestellt wird, kann keine abnorme Kraftminderung nachgewiesen werden. Eine exakte Prüfung der Muskelkraft ist oft auch schon deshalb nicht möglich, weil eine aktive Kontraktion oder auch nur die Berührung einer Extremität häufig schwere schmerzhafte Spasmen auslösen kann.

3.7 Veränderungen der Trophik der Muskulatur

Ausgeprägte Muskelatrophien gehören wohl nicht zum Krankheitsbild. Manchmal können sich aber leichte Atrophien der Extremitätenmuskulatur als Folge der oft jahrelangen Immobilisation der Patienten entwickeln (26,33,108b).

4. Elektromyographie

4.1 Ableitung unter Ruhebedingungen

Im Elektromyogramm findet sich in den betroffenen Muskeln eine andauernde, oft kontinuierlich ableitbare Aktivität, die meist von leichter bis mittelstarker Willküraktivität nicht zu unterscheiden ist und gleichzeitig in Beugern und Streckern auftritt. Gewöhnlich läßt sich ein um so dichteres Aktivitätsmuster ableiten, je stärker der jeweilige Muskel versteift ist. Während der heftigen Muskelspasmen kann meist ein volles Interferenzmuster registriert werden.
Die pathologische Ruheaktivität bleibt während des gesamten Untersuchungszeitraumes nie völlig gleich, sondern besitzt eine von Zeit zu Zeit unterschiedliche Intensität. Das Aktivitätsmuster kann sich bisweilen auch ganz spontan z.T. klonusartig verstärken und tritt dann jedesmal synchron in Agonisten und Antagonisten auf. Nur selten zeigt sich im Elektromyogramm eines wachen Patienten einmal elektrische Stille, bisweilen kann jedoch die Ruheaktivität für kurze Zeit verschwinden. Im Schlaf tritt gewöhnlich eine vollständige Muskelrelaxierung ein, manchmal kann sogar schon im Einschlafstadium von den befallenen Muskelpartien elektrische Stille abgeleitet werden.

In fünf Fällen ließ sich diese Beobachtung auch elektromyographisch objektivieren (4,21,30,66a,66b,87). Während mehrstündiger polygraphischer Registrierungen war die pathologische Ruheaktivität sowohl im orthodoxen als auch im paradoxen Schlaf verschwunden. Manchmal traten aber plötzliche Aktivitätssteigerungen auf, weshalb die Betroffenen immer nur die Schlafstadien I und II erreichten. Diesen salvenartigen Entladungen entsprachen auf klinischer Seite kurzzeitig andauernde schmerzhafte Muskelspasmen. Bei einem Patienten konnte man während der REM-Phasen zusätzlich auch noch Myoklonien beobachten, und zwar vor allem in den besonders stark versteiften Muskeln (4,21).

Nur bei drei von insgesamt 44 elektromyographisch untersuchten Patienten fehlte die pathologische Ruheaktivität vollständig (29,62,95,121). In zwei Fällen wurde das Elektromyogramm merkwürdigerweise als völlig unauffällig beschrieben (55a,74).

4.2 Ableitung während willkürlicher Innervation

Bei maximaler Willkürinnervation ist das Entladungsmuster nicht durch eine zahlenmäßige Verminderung der sich rekrutierenden motorischen Einheiten gekennzeichnet. Wenn der Tonus des Antagonisten eine Willkurkontraktion zuläßt, können noch alle motorischen Einheiten willkürlich aktiviert werden.

Wird während einer Willkürinnervation gleichzeitig auch das Elektromyogramm des antagonistischen Muskels registriert, so kann meist keine wirksame Antagonistenhemmung mehr nachgewiesen werden. Bei Innervation eines Agonisten sieht man nämlich auch in der Antagonistenphase eine Aktivitat, deren Stärke dem Aktivitätsgrad im Agonisten parallel läuft.

Unterschiedlich ist jedoch das Ausmaß einer solchen Zwischenaktivität. Bei einer Patientin waren durchaus noch gewisse Unterschiede im Aktivitätsmuster zu erkennen. Je nachdem, wie stark hier der Agonist aktiviert wurde, änderte sich auch parallel dazu die Entladungsdichte im jeweiligen Antagonisten (64). In zwei anderen Fällen trat in der Agonisten- und Antagonistenphase eine etwa gleichstarke Aktivität auf (33,94). Offenbar war hier der Grad der Mitinnervation stärker als bei der oben erwähnten Patientin.

Die Aktivierung der in Ruhe beobachteten Entladungen durch willkürliche Innervation kann gelegentlich sogar so stark sein, daß auch im entsprechenden kontralateralen Agonisten-Antagonisten-Paar eine ähnliche Aktivität nachzuweisen ist. Bemerkenswert ist, daß auch andere, an der Bewegung nicht direkt beteiligte Muskelgruppen der homo- und kontralateralen Seite mitinnerviert werden.

Wird der Patient aufgefordert, einen Muskel kräftig anzuspannen und dann plötzlich loszulassen, so tritt bei Innervationsende nach einer kurzen Entlastungsreaktion eine pathologische Überdauerungsaktivität ein, die nur langsam wieder abklingt. Auch bei alternierendem Beugen und Strecken einer Extremität gegen leichten Widerstand überdauert die Aktivität die willkürliche Anspannung um mehrere Sekunden.

Auffällig ist weiterhin, daß sich während mechanischer Reizung der Haut (z.B. durch Kneifen oder durch Berühren mit einem Wattebausch) das Aktivitätsmuster nicht nur in den unmittelbar unter dem gereizten Hautareal liegendem Muskel verdichtet, sondern auch in dem jeweiligen Antagonisten und in weiter entfernt liegenden Muskelgruppen.

4.3 Ableitung während passiver Bewegungen

Auch passive Bewegungen können die Ruheentladungen aktivieren.

In sieben Fällen trat bei passiver Verkürzung eines Muskels eine Zunahme der in Ruhe ableitbaren Aktivität auf (30,54,66a,66b,67,87,101). Bei einem dieser Patienten sistierte mit der Dehnung des Muskels die Ruheaktivität, während im passiv entdehnten antagonistischen Muskel gruppenförmige Entladungen nachzuweisen waren. Wurde der betreffende Muskel wieder entdehnt, so begann die pathologische Aktivität von neuem (64).

In den jeweils entdehnten Muskeln hielt die Aktivität auch nach Bewegungsende noch in verstärktem Maße an. In zwei Fällen konnte gezeigt werden, daß sich diese sog. "Entdehnungsaktivität" auch auf weiter entfernt liegende Muskeln ausbreitete (30,94). Beispielsweise löste passive Beugung des Beines im Hüftgelenk eine Verdichtung des Aktivitätsmusters in den Muskeln des rechten Armes aus (94).

Im Laufe der Erkrankung lassen sich gewöhnlich keine Anzeichen einer neurogenen oder myogenen Läsion mit Ausfall ganzer motorischer Einheiten bzw. einzelner Muskelfasern nachweisen, die in unmittelbarem kausalpathogenetischem Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen dürften.
Wenn zusätzlich zu den typischen elektromyographischen Kriterien des Stiff-man-Syndroms Spontanaktivität in Form von Faszikulationen, Fibrillationen oder positiven scharfen Wellen beobachtet wird, ist dieses auf eine neurogene Läsion hinweisende EMG-Muster in der Regel Ausdruck einer gleichzeitig bestehenden Polyneuropathie, die sich meist auch mittels klinischer Untersuchungsmethoden eindeutig diagnostizieren läßt.

Bei einem Patienten registrierte man zu Beginn der Erkrankung vorübergehend Fibrillationspotentiale (29,62). In einem anderen Fall war die Zahl der polyphasischen Potentiale gegenüber der Norm leicht vermehrt (93). Bei zwei Patienten fand sich eine lebhafte Insertionsaktivität, die gleich nach dem Einbringen der Nadelelektrode am stärksten war, mehrere Minuten andauerte und sich dann in zunehmendem Maße verringerte (94,97).

In einem Fall konnte die pathologische Spontanaktivität auf eine Polyneuropathie mit strumpfförmiger Hypästhesie im Bereich der unteren Extremitäten zurückgeführt werden (73). Nur bei einem Patienten ließ sich nach Ansicht des Untersuchers ein sog. "myopathisches Muster" nachweisen mit einer Abnahme der durchschnittlichen Potentialdauer um 4o% (104).

5. Elektroneurographie

Die Leitgeschwindigkeit ist beim Stiff-man-Syndrom weder in den sensiblen noch in den motorischen Nervenfasern verlangsamt.

Die Werte der motorischen und sensiblen Leitgeschwindigkeiten lagen bei den 15 untersuchten Patienten ausnahmslos im Normbereich (8,29,35,47,62, 64,66a,66b,73,75,79,87,90,97,121). Bei einem Patienten war die Nervenleitgeschwindigkeit als Folge eines schon 17 Jahre lang bestehenden Diabetes mellitus leicht verlangsamt (68).

Der Entlastungsreflex wurde beim Stiff-man-Syndrom noch nicht näher untersucht. Über eine andere Hemmungserscheinung, die elektrisch ausgelöste Innervationsstille oder "silent period", finden sich in der Literatur nur relativ wenige Beobachtungen.

Bei einem Patienten mit Stiff-man-Syndrom war die silent period abnorm verkürzt und erreichte höchstens eine Dauer von 30 sec (29,62). Dieser sicher pathologische Befund ließ sich jedoch in der Folgezeit nicht bestätigen. Bei acht Patienten lag die Dauer der silent period im Normbereich (26,47,64,66a,66b,67,73,75).

Eine repetitive Reizung zur Prüfung der neuromuskulären Überleitung mit Frequenzen zwischen 3/sec und 50/sec wurde bisher nur bei vier Patienten durchgeführt.
MERTENS und RICKER (1968) sowie MAMOLI u. Mitarb. (1977) konnten keinen pathologischen Abfall oder Anstieg der Reflexamplituden nachweisen.
Bei dem von ERMINIO und MENOZZI (1967) untersuchten Patienten blieb jedoch die Amplitude nicht konstant. Bei repetitiver Reizung mit Frequenzen zwischen 10/sec und 40/sec zeigte sich bei den ersten Reizantworten ein deutlicher initialer Amplitudenanstieg. Bei fortgesetzter Reizung folgte ein rascher Abfall der vorübergehend erhöhten Reflexamplitude bis deutlich unter Ausgangsniveau, der nach etwa 300 bis 400 ms sein Maximum erreicht hatte. Wurde die Reizung dann noch weiter fortgeführt, so kam es rasch wieder zu einem erneuten Anstieg der Amplitude. An die nur vorübergehende Hemmphase schloß sich also erneut eine Fazilitierung an.

6. Neuropharmakologie

Periphere Muskelrelaxantien, z.B. Substanzen wie Succinylcholin und d-Tubocurarin, beseitigen die Muskelrigidität und lindern die Schmerzen während der Spasmen. Im Elektromyogramm erlischt die pathologische Ruheaktivität intakter motorischer Einheiten. Mit Sicherheit darf deshalb angenommen werden, daß die Störung proximal der Endplatte zu lokalisieren ist.
Als brauchbarer Test beim Stiff-man-Syndrom kann die Differentialblockade mittels Procain angesehen werden. Als Methode eignet sich sowohl die intrathekale Verabreichung (Spinalanästhesie) als auch die lokale Umspritzung peripherer Nervenstämme. Durch eine anfangs fast selektive Blockierung der dünnkalibrigen gamma-Motoneurone gelingt es, die starken Muskelverspannungen meist völlig zum Verschwinden zu bringen. Von den betroffenen Muskeln können dann in Ruhe und bei passiven Bewegungen keine Aktionspotentiale mehr abgeleitet werden.

Wenige Minuten nach der Umspritzung des peripheren Nerven trat jedesmal eine fast vollständige Muskelrelaxierung ein (26,29,33,62,64,103,109). Die pathologische "Entdehnungsaktivität" war bei zwei dieser Patienten verschwunden (33,64), in einem anderen Fall blieben allerdings die abnormen Reaktionen während passiver Bewegungen bestehen (94). Während einer Willkürinnervation war die Mitinnervation des Antagonisten deutlich abgeschwächt; nach dem Innervationsende ließ sich nur noch ein schwacher Überdauerungseffekt nachweisen (103,109).
Bei der von MERTENS und RICKER (1968) untersuchten Patientin konnte wenige Minuten nach Beginn der peripheren Nervenblockade vom linken M. quadriceps femoris nur noch eine schwache Aktivität abgeleitet werden, obwohl in diesem ersten Stadium der Procaineinwirkung auf den N. femoralis der Muskel noch nicht gelähmt war. Durch willkürliche Innervation war noch eine volle Kraftleistung möglich, so daß die Patientin mit dem linken Bein noch frei und locker umhergehen konnte.

YOUNG (1966) berichtete über ein eigenartiges "Reboundphänomen". Nach einer Blockade des linken Plexus brachialis kam es erwartungsgemäß zu einer selektiven Auslöschung der Muskelsteifheit im linken Arm. Nachdem der Block jedoch allmählich nachgelassen hatte , war die Muskulatur in diesem Bereich in den nächsten Stunden erheblich steifer als in den anderen drei Extremitäten.

Bei fünf Patienten wurden die Muskeln mit einem Lokalanästhetikum infiltriert (4,21,30,87,94,101). In zwei Fällen ließ die anhaltende tonische Muskelverspannung etwas nach, entsprechend einer leichten Abschwächung der pathologischen Ruheaktivität im Elektromyogramm (4,21,94). Bei einer Patientin konnte durch passive Bewegungen nur noch eine schwache Aktivitätssteigerung ausgelöst werden (101). In dem von SANNA u. Mitarb. (1975) mitgeteilten Fall wurde die ständige Aktivität motorischer Einheiten nicht wesentlich beeinflußt, während FRANCK u. Mitarb. (1974) eine deutliche Abnahme der in Ruhe und während elektrischer Reizung registrierten Entladungen nachweisen konnten.

Wie im Schlaf so verschwanden Muskelsteifigkeit und Spasmen gewöhnlich auch unter Allgemeinanästhesie mit Barbituraten (4,21,22,26,29,30,62,64, 66a,66b,80,87,113,121). Bei drei Patienten ist eine besonders schnelle Normalisierung des Muskelruhetonus auch elektromyographisch belegt (29, 30,62,87). In einem Fall war sogar schon nach zwei Minuten die Ruheaktivität völlig verschwunden (87). Bei brüsken passiven Bewegungen traten nur noch ganz vereinzelt kurzdauernde Potentialserien auf (64) oder es war überhaupt keine Aktivität mehr zu registrieren (30).
Bei zwei Patienten hielt die elektrische Stille auch dann noch an, als sie schon wieder das Bewußtsein erlangt hatten (26,64). Dementsprechend blieb die Muskulatur unmittelbar nach Beendigung der Narkose weitgehend entspannt; der Muskeltonus nahm erst 10 min später allmählich wieder zu.

Nur in dem von VALENTIN (1969) mitgeteilten Fall kam es während einer Evipan^{R}-Narkose zu keiner Lockerung der Muskelrigidität. Bei dieser Patientin trat auch im Schlaf keine Muskelrelaxierung ein.

7. Histologie

Die Muskelhistologie zeigt beim Stiff-man-Syndrom größtenteils überhaupt keine oder nur unspezifische, nicht sicher pathologische Faserveränderungen.

In etwa der Hälfte der histologischen Untersuchungen ließen sich keine pathologischen Strukturanomalien nachweisen (22,30,33,37a,55a,68,74,80, 93,103,108a,109,113,121). Bei zehn Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als fünf Jahren sah man Veränderungen unspezifischer Art, die aufgrund ihres geringen Ausprägungsgrades insgesamt nicht als sicher pathologisch angesehen werden dürfen (4,8,13a,13b,21,26,29,37b,62,64,68, 104). Lediglich bei zwei Patienten hatte die Muskelbiopsie pathologische Veränderungen ergeben, die sich jedoch angesichts des klinischen Bildes nur schwer deuten ließen (5,108b).

Bei einem Patienten zeigte das histologische Bild eine nur geringfügige Myopathie mit leicht vermehrten zentralständigen Kernen und randständiger Vakuolisierung der Fasern, jedoch ohne stärkere Umbauvorgänge oder Fasernekrosen (4,21). In einem anderen Fall zeichnete sich das histologische Bild - verglichen mit dem vorgenannten - durch einen deutlich stärkeren bindegewebigen Umbau und ausgeprägte Kalibervariationen aus. Einzelne Muskelfasern erschienen geschwollen und blasser als normal, manchmal war die Querstreifung nicht mehr zu erkennen. Jedoch fanden sich auch hier keine nekrotisierenden Faserveränderungen (5). Bei einem Patienten wurden perivaskuläre Rundzellinfiltrationen angetroffen (104).

Bei Patienten mit längerem Krankheitsverlauf finden sich vereinzelt leicht atrophische Fasern ohne stärkere Alteration des umgebenden Muskelparenchyms.

Bei zwei Patienten ergab die histologische Untersuchung nur eine minimale Faseratrophie, ohne daß sich ein entsprechend reaktives Bild des Restparenchyms zeigte (29,62;68). In einem anderen Fall wurden stellenweise Bezirke atrophischer Fasern mit Kernaggregaten und perivaskulären Lymphozytenansammlungen angetroffen (5). Lediglich TRETHOWAN u. Mitarb. (1960) fanden ausgeprägtere atrophische Veränderungen, die wohl dem Typ der felderförmigen faszikulären Atrophie zuzurechnen waren (108b).

Bei dem von NYLAND u. Mitarb. (1978) untersuchten Patienten mit Stiff-man-Syndrom zeigte das histologische Bild Strukturanomalien im Sinne einer peripher bedingten neurogenen Muskelatrophie bei bestehender chronisch progredienter Polyneuropathie. Es fanden sich zahlreiche isolierte und in kleinen Gruppen felderförmig gruppierte Faseratrophien.

Eine ergänzende enzymhistochemische Untersuchung der Muskelbiopsie wurde bisher nur bei vier Patienten durchgeführt (26,30,47,73). Auch in den stark verspannten Muskeln war ein regelrechtes Schachbrettmuster zu erkennen (26,30). Sowohl im Rahmen der myofibrillären ATPase-Reaktion als auch bei der Darstellung der oxidativen Enzyme ließ sich eine ausreichende Differenzierung der Fasertypen erzielen (26,30,47). NYLAND u. Mitarb.

konnten bei ihrem Patienten mit chronisch progredienter Polyneuropathie erwartungsgemäß Small angular fibers, Target fibers und ein Type-grouping Phänomen als sichere Zeichen eines chronischen Denervierungsprozesses mit beginnender Reinnervation nachweisen. Im Restparenchym fanden sich Strukturveränderungen im Sinne einer deutlichen Anpassungshypertrophie vor allem der Typ-I-Fasern sowie einer leichten Sekundärmyopathie.

Bei der biochemischen Untersuchung des Muskelgewebes lagen in einem Fall sämtliche Glykolyseenzyme im Normbereich (93). Bei einer anderen Patientin war die Aktivität der Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase im versteiften Muskel deutlich geringer als im entsprechenden gesunden Muskel der kontralateralen Seite (30).

8. Röntgen

Im Röntgenbild fanden sich spondylotische (33,55b,60,103,109) und spondylarthrotische Veränderungen (4,8,13a,13b,21,29,62,87). Auch eine Verstärkung der physiologischen Brustkyphose (8,26,103,109) und der Lendenlordose (8,37b,68,79,95,97,108a,121) war zu beobachten. Fast immer bestand in diesem Bereich gleichzeitig auch eine starke Verspannung der Rückenstreckmuskulatur.

CERONI u. Mitarb. (1967) und BEKENY (1974) sprechen deshalb von einer "Disposition zur Arthrose beim Stiff-man-Syndrom", da sie glauben, daß die durch die Kontrakturen bedingten Fehlhaltungen die Entstehung einer Arthrose entscheidend beschleunigen können.

9. Labor

Ein bereits manifester Diabetes mit Hyperglykämie lag bei vier Patienten vor (37,94,97,103,109). Mit Hilfe des Glukosetoleranztestes ließ sich in sechs Fällen eine pathologische Hyperglykämie provozieren und somit eine latente diabetische Stoffwechsellage aufdecken (4,21,55,73,104,108).Sechs Patienten hatten nur eine leicht verminderte Glukosetoleranz (68,79,93,101).

In weniger als einem Fünftel der Fälle waren im Urin reduzierende Substanzen vorhanden. Es handelte sich dabei teilweise um Glukose (37), teilweise um Pentose und Fruktose, aber häufiger um nicht identifizierbare Substanzen (5,68,80,101). Bei einer Patientin konnten im Chromatogramm des Urins Spuren von Glukose nachgewiesen werden.

PRICE und ALLOT (1958) beobachteten während des oralen Glukosetoleranztests eine paradoxe Erhöhung des anorganischen Posphors im Serum. Dieser Befund wurde jedoch durch die Untersuchungen nachfolgender Autoren nicht bestätigt.

10. Psychiatrische Aspekte

In der Literatur sind einige Fälle von Stiff-man-Syndrom mitgeteilt worden, bei denen nach mehrfacher Einweisung in psychiatrische Krankenhäuser und erst nach falscher Behandlung mit Thymoleptika die Diagnose eines Stiff-man-Syndroms gestellt wurde, natürlich meist erst in einem schon fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in dem eine medikamentöse Dauerbehandlung nicht mehr zu der sonst so eindrucksvollen Besserung des klinischen Zustandsbildes geführt hatte (5,22,23,74,94,108a,108b,113).

Das Vorhandensein einer organischen Erkrankung wurde von den jeweiligen Untersuchern abgelehnt und die psychischen Störungen als "neurotisch" apostrophiert. Das Gefühl, krank zu sein, wurde in einem Fall sogar als hypochondrisches Symptom abgetan (94). Bei der von ASHER (1958) beschriebenen Patientin kam es allerdings bei gutem Zureden zu einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Bildes, während eine Besserung eintrat, wenn von ihr keine Notiz genommen wurde. Lediglich in diesem Fall ließ sich somit eine neurotische Komponente nicht sicher ausschließen.

11. Abweichende Symptome und Befunde beim Stiff-man-Syndrom

Bei den von DUPELJ u. Mitarb. (1965) und LONGO u. Mitarb. (1968) beschriebenen Patienten begann die Muskelversteifung im Unterschenkelbereich und überwog hier auch im weiteren Krankheitsverlauf. In einem Fall war auch die Unterarmmuskulatur besonders stark betroffen, die Hände befanden sich in einer Geburtshelferstellung. Einige Monate nach Beginn der Erkrankung kamen auch Faszikulationen hinzu, die sich auf die gesamte Extremitäten- und Rumpfmuskulatur ausbreiteten und nicht nur in den am stärksten versteiften distalen Gliedmaßenmuskeln zu beobachten waren.

In dem von LONGO u. Mitarb. (1968) mitgeteilten Fall verstärkte sich das Aktivitätsmuster bei maximaler Willkürinnervation nicht mehr zu einem vollen Interferenzbild normal hoher Amplitude. Bei der Patientin von DRECHSLER u. Mitarb. (1965) war dagegen das Aktivitätsmuster bei maximaler Willkürinnervation nur durch eine geringe zahlenmäßige Verminderung der sich rekrutierenden motorischen Einheiten gekennzeichnet. Zusätzlich fand sich aber eine ausgeprägte Synchronisation motorischer Einheiten. Nach einer Procainblockade des Plexus brachialis blieb die pathologische Ruheaktivität in den betroffenen Muskeln bestehen, während sie unter Succinylcholin verschwand.

Auch durch die histologische Untersuchung des Muskelparenchyms ließen sich einige ungewöhnliche Strukturveränderungen nachweisen. Bei der von LONGO u. Mitarb. (1968) beschriebenen Patientin war das histologische Bild durch das Nebeneinander von neurogener Atrophie und Anpassungshypertrophie gekennzeichnet. Das Restparenchym zeigte eine z.T. beträchtliche Begleitmyopathie in Form vermehrter zentralständiger Kerne und degenerativer Faserveränderungen. Des weiteren fand sich stellenweise ein interstitieller Umbau im Bereich des Peri- und Endomysiums.

DUPELJ u. Mitarb. (1965) konnten inmitten eines normalen Muskelparenchyms hochgradig atrophische Fasern mit Verlust der normalen Querstreifung und Vermehrung der Sarkolemmkerne nachweisen.
DRECHSLER u. Mitarb. (1965) fanden bei ihrer Patientin eine Vermehrung binnenständiger Muskelkerne und teilweise erhebliche Faserdegenerationen, die auf langanhaltende Muskelspasmen zurückgeführt wurden.

ALLSOP (1959) berichtete über eine Patientin, die zu Beginn der Erkrankung über Sehstörungen, Schwindelgefühle und einen schwankenden Gang klagte. Diese initialen Symptome hatten sich einige Wochen nach Auftreten der Muskelversteifung wieder weitgehend zurückgebildet. Links konnte ein positives Babinski-Phänomen ausgelöst werden. Die bei einem typischen Stiff-man-Syndrom beobachteten Muskelspasmen traten weder spontan auf noch ließen sie sich durch sensorische oder emotionelle Stimuli auslösen. Das Elektromyogramm zeigte keine ständige Aktivität motorischer Einheiten.

Auch der von ROUSSELOT und STEIMLE (1973) mitgeteilte Krankheitsfall entsprach in seinem klinischen und elektromyographischen Bild nicht einem typischen Stiff-man-Syndrom. Der Muskelruhetonus war nur leicht erhöht, weshalb die verspannten Muskeln passiven Bewegungen keinen besonders hohen Dehnungswiderstand entgegensetzten. Muskelspasmen waren nicht zu beobachten. Trotz dieser vergleichsweise mild ausgeprägten Symptomatologie litt die Patientin unter unangenehmen Muskelschmerzen, die aber nach einer Diazepambehandlung (20 mg/Tag) bald verschwunden waren.
Elektromyographisch fand sich unter Ruhebedingungen nicht das charakteristische Bild einer kontinuierlich ableitbaren dichten Aktivität; meist konnte nur ein schwaches Entladungsmuster registriert werden. Bemerkenswerterweise ließ sich ähnlich wie beim Stiff-man-Syndrom durch passive Verkürzung eines Muskels eine stärkere Aktivität auslösen als durch passive Dehnung. Bei maximaler Willkürinnervation kam in den betroffenen Muskelpartien ein volles Interferenzbild normal hoher Amplitude zur Ableitung. Während einer zehnminütigen suprasystolischen Stauung verstärkte sich die spärliche Ruheaktivität zu einem dichten Interferenzmuster.

BRUCKNER (1957) beschrieb unter der Bezeichnung "Stiff-man-Syndrom" die Erkrankung eines 36jährigen Mannes, der bei der Arbeit plötzlich die Kontrolle über seine Muskeln verlor und dann jedesmal zu Boden stürzte. Diesen merkwürdigen anfallsweise auftretenden "Kollapszuständen" gingen keine Prodromalerscheinungen voraus. Die Ursache des plötzlichen Tonusverlustes der Beinmuskulatur konnte in diesem Fall nicht aufgeklärt werden.

12. Therapie

Das Benzodiazepin-Derivat Diazepam (Valium^{R}, Noan^{R}, Seduxen^{R}) hat wegen seiner guten Wirkung auf das klinische und elektromyographische Bild des Stiff-man-Syndroms eine besondere Bedeutung in der medikamentösen Behandlung erlangt. Die erfolgreiche Anwendung dieses Medikaments wurde erstmals von HOWARD (1963) mitgeteilt.

Zwei von den drei Patienten sprachen "rasch und auffallend gut" auf die orale Verabreichung von 60 mg Diazepam tgl. an (in 5-6 Einzeldosen über den Tag verteilt). Sie hatten vor Behandlungsbeginn häufig qualvolle Muskelspasmen gehabt, die 24 Stunden nach der ersten Gabe von Diazepam verschwunden und bei regelmäßiger Einnahme des Medikaments nicht wieder aufgetreten waren. Die Behandlung dauerte im einen Fall 13 Monate, im anderen 4 Monate an. Diese beiden Patienten vertrugen Tagesdosen von 60 mg ohne Nebenwirkungen. OLAFSON (1964), der ein Jahr später über den Verlauf dieser Patienten berichtete, konnte eine bleibende Besserung feststellen.

Bei dem dritten Patienten kam es dagegen zu keiner dauerhaften Remission. Dieser Patient, der zum ersten Mal von MOERSCH und WOLTMAN (1956) untersucht worden war, hatte seit 11 Jahren Symptome eines Stiffman-Syndroms aufgewiesen, so daß bereits irreversible Muskelkontrakturen sich entwikkelt hatten.

Die von den Ärzten aus der MAYO-Klinik gemachte Beobachtung wurde in der Folgezeit durch insgesamt 29 weitere Autoren bestätigt. Bei fünf Patienten sprach man sogar von einer "schlagartigen Wirkung" (22,26,64,79,87, 113). Die oft intensiven schmerzhaften Muskelspasmen lassen sich im allgemeinen besser beeinflussen als die Rigidität. Der Grad der jeweils erzielten Besserung hängt im wesentlichen von dem Zeitpunkt der eingeleiteten Therapie ab. Bei nicht wenigen Patienten kommt es bei rechtzeitigem Therapiebeginn zu einer solch eindrucksvollen Remission, daß sogar eine Wiedereingliederung in den Arbeitsprozeß möglich wird.
Die günstige Wirkung von Diazepam läßt sich meist über den ganzen Behandlungszeitraum hinweg aufrechterhalten, ohne daß eine zusätzliche Dosiserhöhung notwendig wird. Voraussetzung ist allerdings eine regelmäßige Einnahme; wird das Medikament hingegen abgesetzt oder die Dosis beträchtlich reduziert, so kommt es meist innerhalb weniger Tage zu einem schweren Rückfall mit Wiederauftreten der früheren Symptome. Nur selten wird während der Behandlung eine zunehmende Steigerung der Tagesdosis erforderlich.

Bei den mit Diazepam erfolgreich behandelten Patienten waren die schmerzhaften Muskelspasmen nach einigen Wochen oder Monaten nahezu vollständig verschwunden. Auch die Muskelrigidität hatte teilweise erheblich nachgelassen, nur in wenigen Fällen war der abnorm erhöhte Muskelruhetonus jedoch völlig verschwunden (37b,101). Es blieb vielmehr eine geringfügige Muskelhypertonie bestehen, die die Patienten allerdings meist nicht wesentlich behinderte.

Die von HOWARD (1963) vorgeschlagene Dosierung von täglich 50-60 mg per os reichte bei fast allen Patienten aus, um die klinischen Symptome unter Kontrolle zu bringen. Einige Kranke kamen sogar mit einer deutlich geringeren Menge aus (29,55b,62,87,95,97). Nur bei vier Patienten benötigte man weit höhere Dosen (22,30,90,101,113), in einem dieser Fälle war sogar das fünffache der von HOWARD vorgeschlagenen Dosis erforderlich (101).

Bei zwei Patienten genügte bereits eine Verabreichung des Medikaments in unregelmäßigen Zeitabständen (8,79). In vier Fällen konnte die zu Beginn der Behandlung festgesetzte Dosis allmählich wieder reduziert werden,ohne daß die früheren Beschwerden erneut in vollem Umfang aufgetreten waren (4,21,30,55b,64).

Bei den meisten Patienten dauerte es nach dem Absetzen des Diazepams nur einige Stunden oder Tage, bis die klinische Symptomatik ihr ursprüngliches Ausmaß wieder erreicht hatte.
In einem Fall mußte die tägliche Dosis um über das Doppelte erhöht werden, um die Muskelspasmen wieder zum Verschwinden zu bringen (22,113).

Bei vier Patienten konnte der Behandlungserfolg auch durch eine elektromyographische Untersuchung objektiviert werden (64,66a,66b,101). Die Ruheaktivität und die im Verlauf einer Willkürinnervation beobachtete Ausbreitung der Aktivität auf andere, an der Bewegung nicht direkt beteiligte Muskelgruppen war erheblich vermindert, die pathologisch überdauernde Aktivität nach aktiver Muskelanspannung weitgehend verschwunden. Während passiver Bewegungen beschränkte sich die Aktivität jetzt weitgehend auf die entdehnten Muskeln oder es bestand eine niedrigere und weniger dichte Dehnungs- und Entdehnungsaktivität bei gleichbleibender Gruppierung.

Bei einer Patientin, die vor der Behandlung mit Diazepam unter erheblichen Schlafstörungen gelitten hatte, traten die Wachperioden nur noch vereinzelt auf. Außerdem waren sie unter der Behandlung erheblich kürzer. Gleichzeitig wurden die Schlafstadien I und II und die REM-Phasen deutlich länger. Den Tiefschlaf hatte die Patientin allerdings nicht wieder erreicht. Auch nach der Behandlung fehlten die Schlafstadien III und IV (30).

Eine intramuskuläre Anwendung des Diazepams wurde in der Literatur bisher nur bei zwei Patienten beschrieben (37b,93). In dem einen Falle hatte die Muskelversteifung schon nach einigen Injektionen von täglich 20 mg erheblich nachgelassen. Eine orale Gabe von Diazepam beeinflußte die Symptomatik nicht wesentlich (93). Auch bei dem anderen Patienten trat innerhalb kurzer Zeit eine deutliche Besserung ein. Man entschied sich jedoch für die leichter durchführbare orale Therapie, da sich auch mit ihr gute Erfolge erzielen ließen (37b).

Durch intravenöse Gabe von Diazepam ließ sich die klinische Symptomatik schnell und auffallend gut beeinflussen. In den meisten Fällen trat schon nach 20-30 sec oder nur wenigen Minuten eine fast vollständige Muskelrelaxierung ein, die Spasmen waren zu diesem Zeitpunkt ebenfalls vollständig verschwunden. Im Elektromyogramm konnte keine pathologische Ruheaktivität mehr nachgewiesen werden.

Bemerkenswert ist, daß die meisten der bisher mit Diazepam behandelten Patienten selbst hohe Dosen gut vertragen hatten. Lediglich in einigen wenigen Fällen trat zu Beginn der Behandlung vorübergehend ein leichtes Mudigkeitsgefühl auf. Nur bei einem Patienten mußte die Therapie wegen zu starker Somnolenz vorzeitig beendet werden (94).

Das GABA-Derivat Baclofen (Lioresal^{R}) wurde bisher nur vereinzelt eingesetzt. Bei vier Patienten hatte dieses Medikament nur eine geringe muskelentspannende Wirkung (66a,66b,103,109). Durch kombinierte Verabreichung von Baclofen und Diazepam ließ sich in diesen Fällen ein günstigerer Behandlungseffekt erzielen als durch eine Monotherapie.
Unseres Wissens konnten bisher nur MERTENS und RICKER (1968),SANNA u. Mitarb. (1975) sowie ISAACS (1979) positive Resultate bei der Behandlung des Stiff-man-Syndroms mit Baclofen verzeichnen.

Das vor etwa vier Jahren neu entwickelte Benzodiazepin-Derivat Clonazepam (Rivotril^{R}) wurde von WESTBLOM (1977) erfolgreich in die Therapie des Stiff-man-Syndroms eingeführt. Die Diazepamdosis konnte in diesem Fall auf ein Drittel der ursprünglichen Menge reduziert werden (von 30 mg auf 10 mg tgl), wenn zusätzlich 4 mg Clonazepam tgl. verabreicht wurden. 1 mg Clonazepam hatte etwa diesselbe Wirkung auf Spasmusaktivität und Muskelsteifigkeit wie 10 mg Diazepam, was sich auch elektromyographisch objektivieren ließ.
Bei einer Monotherapie mit 6 mg Clonazepam konnte auf die zusätzliche Gabe von Diazepam verzichtet werden, ohne daß es zu einer erneuten Verschlechterung des klinischen Zustandsbildes und zu einem Wiederauftreten der pathologischen Ruheaktivität im Elektromyogramm gekommen war.

Auch andere Patienten mit Stiff-man-Syndrom konnten inzwischen mit Clonazepam (8-10 mg/Tag) erfolgreich behandelt werden (66a,66b,73,103,109).
Durch eine Kombinationstherapie mit Diazepam ließ sich auch in diesen Fällen eine optimale Besserung der Symptomatik erzielen. Als ein weiterer Vorteil wird die meist wesentlich geringere Sedierung der Patienten angesehen.

IV. DAS KRANKHEITSBILD DER NEUROMYOTONIE

1. Vorkommen, Geschlechts- und Altersverteilung

1.1 Vorkommen

Die Neuromyotonie ist eine seltene Krankheit, die aber ebenso wie das Stiff-man-Syndrom weltweit vorkommt. Außer aus Amerika (7,9,24,48,53, 57a,57b,59,114) und Europa (6,12a,12b,14,18,20,34,50,58a,58b,58c,70, 78,84,86,89,111a,111b,119) sind auch Fälle aus Südafrika (42a,42b,44) und Indien (25,41a,41b,41c,41d) mitgeteilt worden.

1.2 Geschlechtsverteilung

Unter den bis heute veröffentlichten Fällen von Neuromyotonie sind Frauen etwas häufiger als Männer betroffen, das weibliche Geschlecht überwiegt etwa im Verhältnis 3:2.

1.3 Alter

Die Neuromyotonie kann in jeder Lebensphase auftreten, manifestiert sich aber doch überwiegend im frühen Erwachsenenalter. Wie die graphische Darstellung der Altersverteilung zeigt (Abb.2), bleibt prinzipiell keine Altersstufe von der Krankheit verschont, der Manifestationsgipfel wird jedoch bei beiden Geschlechtern bereits im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt erreicht. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt dann bis zum siebten Dezennium kontinuierlich ab. Gelegentlich können auch schon im Kleinkindesalter oder erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter die ersten deutlichen Symptome einer Neuromyotonie auftreten.

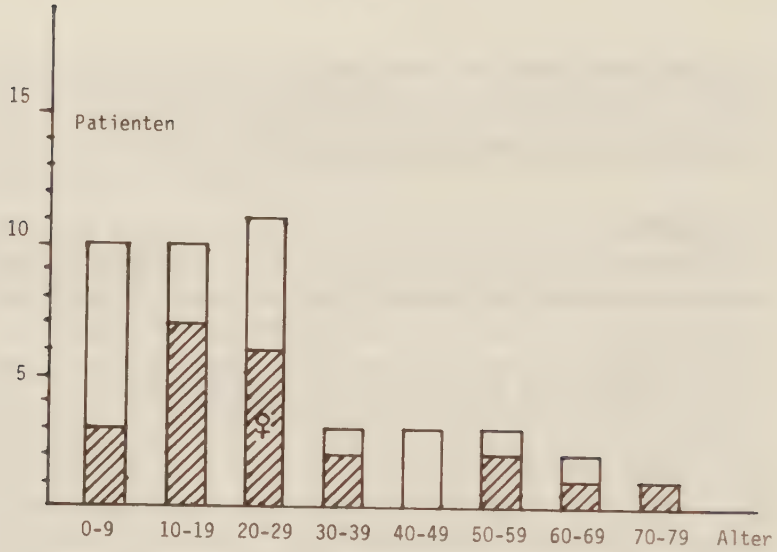


Abb. 2 Alter der Patienten bei Beginn der Erkrankung

	♂	♀	gesamt
0 - 9 J.	7	3	10= 23,0%
10 - 19 J.	3	7	10= 23,0%
20 - 29 J.	5	6	11= 26,0%
30 - 39 J.	1	2	3= 7,0%
40 - 49 J.	3		3= 7,0%
50 - 59 J.	1	2	3= 7,0%
60 - 69 J.	1	1	2= 5,0%
70 - 79		1	1= 2,0%
gesamt	21	22	43=100,0%
	Durch-schnitts-alter: 22,2 J.	Durch-schnitts-alter: 26,8 J.	Durch-schnitts-alter: 24,5 J.

Tab. 2 Alters- und Geschlechtsverteilung bei Beginn der Erkrankung

2. Klinisches Bild

Charakteristisch ist der schleichende oder subakute Beginn der Erkrankung. Bei der weitaus größten Zahl der Patienten setzen die ersten Krankheitssymptome allmählich, fast unbemerkt ein. Seltener treten sie ziemlich plötzlich in Erscheinung, so daß sich die Betroffenen meist nicht mehr genau daran erinnern können.
Auch bei der Neuromyotonie manifestieren sich die ersten Symptome überwiegend im Extremitätenbereich. Im Unterschied zum Stiff-man-Syndrom beginnt jedoch die Störung praktisch immer symmetrisch an den distalen Abschnitten, was sich bei der Erstuntersuchung der relativ früh erfaßten Krankheitsfälle besonders deutlich zeigt; bei diesen Patienten findet sich nämlich nur eine leichte Tonuserhöhung, und zwar am ehesten für Bewegungen in den distalen Extremitätengelenken. Ebenso erscheinen die Reflexe distal früher abgeschwächt oder ausgelöscht als proximal, so daß auch dadurch der distale Beginn an den Extremitäten hervorgehoben wird.

Die Patienten bemerkten, wie zunächst ein ziemlich unangenehmes Steifigkeits- und Verkrampfungsgefühl einsetzt und dann die entsprechenden Bewegungen zunehmend zähflüssiger und ungeschickter werden. Die Beine waren dabei etwas häufiger betroffen als die Arme. Etwa ein Drittel der Patienten registrierte die Störung initial im Bereich der kleinen Handmuskeln und fiel deshalb durch ein zunehmendes Nachlassen der manuellen Geschicklichkeit auf.
Bei allen Patienten kam es zu beidseitigen Muskelverkrampfungen. Eine einseitige Ausbreitung der Störung wurde nicht beobachtet, auch in frühen,noch nicht so weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien war die Muskulatur bereits symmetrisch betroffen.

Diese charakteristischen Symptome bleiben zwar anfangs mehrere Wochen lang auf die Feinmotorik beschränkt, sie breiten sich aber doch nach einiger Zeit auch auf grobmotorische Bewegungen aus.
Die "myotone" Komponente des Krankheitsbildes zeigt sich zunächst darin, daß die Patienten Schwierigkeiten haben, einmal erfaßte Gegenstände sofort wieder loszulassen. Da diese myotonieähnliche Bewegungsstörung zu Beginn der Erkrankung noch nicht besonders ausgeprägt ist und auch nicht regelmäßig nach jeder aktiven Kontraktion beobachtet werden kann, fühlen sich die Patienten dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt. Mit der weiteren Entwicklung nimmt die Bewegungsbehinderung dann langsam an Intensität zu.

Bei einigen Patienten fiel zu Beginn der Erkrankung eine langsam zunehmende Schwäche und abnorme Ermüdbarkeit der Gliedmaßenmuskeln auf. Arme und Beine waren dabei etwa gleich häufig betroffen (12a,12b,20,34,50,70,78, 111a). Bisweilen stand auch eine Schwäche der Oberschenkelmuskulatur im Vordergrund der initialen Symptomatik, so daß dann Schwierigkeiten beim Treppensteigen oder beim Bergaufgehen bestanden (86,99,114).
Nur äußerst selten klagten die Patienten über kribbelnde Mißempfindungen in den später am stärksten verkrampften Muskelpartien (58a,59,111a,111b).

Beherscht wird das klinische Bild der Erkrankung durch das Ausmaß der unwillkürlichen tonischen Muskelverkrampfungen. Ähnlich wie beim Stiff-man-Syndrom findet sich auch bei der Neuromyotonie ein abnorm erhöhter Ruhetonus der quergestreiften Muskulatur, der sich in einem permanenten, meist stark erhöhten Dehnungswiderstand gegenüber passiver Bewegung äußert. Im Gegensatz zum Stiff-man-Syndrom sind die Muskeln jedoch ständig verkrampft; selbst wenn die Patienten aufgefordert werden, ihre Muskeln soweit wie möglich zu entspannen, kommt es zu keiner wesentlichen Lockerung. Spontane Tonusschwankungen werden nur selten beobachtet (6,18,41a). Sogar im Schlaf und in tiefer Narkose bleibt die Muskulatur tastbar verhärtet, ihr Dehnungswiderstand erhöht.
Plötzliche und heftige physische und psychische Belastung kann zu einer überaus starken und völlig abrupt einsetzenden Steigerung der Muskelverspannungen führen. Die Kranken werden dadurch in ihrer Beweglichkeit hochgradig eingeschränkt und bleiben vorübergehend bewegungsunfähig. Gelegentlich werden auf diese Weise lebensbedrohliche Krisen ausgelöst. Manchmal wird auch nach einer längeren Muskeltätigkeit eine beträchtliche Verstärkung der tonischen Verkrampfungen beobachtet, und zwar um so deutlicher, je stärker die mit der Muskelarbeit verbundene Anstrengung war. Auch passive Bewegungen können manchmal Verkrampfungen der Muskulatur auslösen oder verstärken, was allerdings seltener als beim Stiff-man-Syndrom Schmerzen verursacht. Veränderungen der Umgebungstemperatur haben im allgemeinen keinen Einfluß auf die Dauerverkrampfung der Skelettmuskulatur. Weder durch Kälte noch durch Wärme läßt sich bei den meisten Patienten eine nennenswerte Verschlimmerung auslösen. Trotzdem finden sich in der Literatur einige Hinweise auf eine mehr oder weniger stark ausgeprägte kälteabhängige Symptomatik. Die Diskrepanz zwischen subjektiv erlebter und objektiv zu beobachtender Verschlechterung kann allerdings oft recht groß sein.

Bei drei Patienten hatte sich die Thorakal- und Zwerchfellmuskulatur nach plötzlichen heftigen Bewegungen (beim Erschrecken, Gähnen, heftigen Husten oder Verschlucken) derart stark verkrampft, daß es zu kritischen Erstikkungszuständen mit tiefer Cyanose kam (65a,65b,99). In einem dieser Fälle entwickelte sich zusätzlich auch noch ein Muskelspasmus im Pharynx- und Larynxbereich.

Bei einer besonders schwer betroffenen Patientin mußte die neurologische Untersuchung sogar vorzeitig beendet werden, weil während der Muskelfunktionsprüfung eine generalisierte Versteifung mit starker Atemnot eingetreten war (99).

In zwei Fällen schien sich die nach einer kräftigen Willkürinnervation beobachtete Verzögerung der Muskelerschlaffung durch Kälte noch steigern zu lassen (25,69). Bei fünf anderen Patienten verstärkten sich die Verkrampfungen in Gegenwart von Kälte beträchtlich (18,32,59,70,86). Einer dieser Patienten fühlte sich offenbar so stark beeinträchtigt, daß er sogar im Sommer auf kühles Wasser verzichtete (18).

Obwohl es sich bei der Neuromyotonie um eine generalisierte Erhöhung des Muskeltonus handelt, lassen sich doch fast immer bestimmte Schwerpunkte und Vorzugsmanifestationen erkennen. Die distalen Extremitätenmuskeln sind regelmäßig am frühesten und stärksten betroffen. Manchmal sind diese Muskeln besonders stark verkrampft, während sich proximal davon ein völlig normaler Muskeltonus nachweisen läßt.

Im Gegensatz zum Stiff-man-Syndrom sind die Muskelverkrampfungen bei der Neuromyotonie im allgemeinen schmerzlos. Nur selten wird über krampfartige Muskelschmerzen geklagt.

Wegen der andauernden Muskelanspannung leiden die meisten Patienten unter einer vermehrten Schweißabsonderung (Hyperhidrosis). Oft tritt ein starkes Hitzegefühl auf, das mit heftigen Schweißausbrüchen verbunden ist. Besonders schwer betroffene Patienten sind ständig von einem dünnen Schweißfilm überzogen. In Zusammenhang damit steht ein manchmal beträchtlich erhöhter Grundumsatz und eine beschleunigte Abmagerung mit kachektischem Ernährungszustand.

Ähnlich wie bei einer myotonen Funktionsstörung ist die Muskelverkrampfung bei Bewegungsbeginn verstärkt und eine Willkürbewegung daher initial am stärksten gehemmt. Kräftige willkürliche Muskelanspannungen können deshalb nur sehr zögernd wieder gelöst werden. Im Anschluß an eine Willkürinnervation gelingt es den Patienten erst nach etwa 30 bis 60 Sekunden, die betroffenen Muskeln wenigstens teilweise wieder zu entspannen. Es handelt sich hier jedoch nicht um ein typisches myotones Phänomen. Im Unterschied zu den myogenen Myotonien kommt es bei der Neuromyotonie auch nach

wiederholter Muskelkontraktion nicht zu einer vollständigen Lockerung der verspannten Muskulatur. Vielmehr nimmt die Verkrampfung während der ersten Bewegungen noch weiter zu; erst nach mehreren Bewegungsübungen wird allmählich eine mäßige Lockerung erreicht, so daß nun auch feinmotorische Bewegungen beschränkten Ausmaßes wieder möglich werden. Der Bewegungsablauf bleibt jedoch nach wie vor verlangsamt und zähflüssig und wird nie so frei und zügig wie bei einem Patienten mit einer typischen myotonen Bewegungsstörung. Meist sind die Betroffenen durch die Arbeit gegen die tonischen Muskelverkrampfungen vorzeitig erschöpft, so daß praktisch keine langeranhaltende Bewegungsfreiheit erreicht wird.
Ebenso besteht auch keine myotone Reaktion auf mechanische Reize, die durch Perkussion geprüft werden kann. So läßt sich durch Beklopfen der befallenen Muskeln keine idomuskuläre Wulst- oder Dellenbildung auslösen, auch nicht im Bereich der klinisch am stärksten betroffenen Muskelpartien.

Häufig zeigen die Muskeln im ruhigen Liegen ein feines Undulieren ihrer Oberfläche (Myokymien). Charakteristisch sind auch unregelmäßige faszikulationsartige Zuckungen, die "wie ein Kälteschauer über wechselnde Partien des hervortretenden Muskelreliefs huschen" (MERTENS). Das Muskelfaszikulieren kann verstärkt auftreten nach Perkussion mit einem Reflexhammer oder auch unmittelbar nach einer Willkürinnervation. Solche faszikulationsartigen und myokymieähnlichen Zuckungen der Muskulatur bleiben nicht immer nur streng auf die klinisch am stärksten betroffen distalen Extremitätenbezirke beschränkt. Manchmal sind sie besonders deutlich auch im Bereich der mehr proximal gelegenen Muskelgruppen zu beobachten.

Häufiger als beim Stiff-man-Syndrom und nicht nur in besonders schweren Fällen ist bei der Neuromyotonie auch die facialisinnervierte Gesichtsmuskulatur mitbetroffen (25% der Fälle), gelegentlich sogar schon zu Beginn der Erkrankung. Das Gesicht dieser Patienten wirkt manchmal oft maskenhaft starr. Manchmal können auch schon Verkrampfungen der Zungenmuskulatur ausreichen, um den Patienten beim Sprechen zu behindern .Nicht selten sind in den betroffenen Muskelpartien des Gesichts Myokymien zu beobachten.

Bei neun Patienten zeigten sich wegen der verkrampften Gesichtsmuskulatur deutliche Sprachschwierigkeiten (14,39,41a,50,57a,57b,78,111a,114), besonders bei der Phonation der Vokale O und U: ein Zeichen dafür, daß der M. orbucularis oris und die Zunge nicht mehr voll funktionsfähig waren.

Aufgrund der fehlenden Mitbeteiligung bulbär innervierter Muskeln war die Aussprache der Konsonanten nicht dysarthrisch. In leichteren Fällen mit nur geringfügig reduziertem Mienenspiel war meist nur der Sprachfluß etwas verlangsamt, ohne daß es zu einer nennenswerten Behinderung beim Sprechen kam (6,20).
Bei fünf Patienten war das Sprechen durch plötzlich einschießende Verkrampfungen der Zungenmuskulatur behindert (41d,42a,42b,59,114). In neun Fällen konnte man deutliche Myokymien im Bereich der betroffenen Gesichtsmuskulatur erkennen (18,41c,48,57a,57b,58b,69,99,114).

Auch der Schluckakt kann durch eine Verspannung der Pharynxmuskulatur bisweilen behindert sein. Wenn im weiteren Krankheitsverlauf auch noch die Atemmuskeln in die klinische Symptomatik einbezogen werden, ist die Atmung u.U. deutlich eingeschränkt. Die Bauchdeckenmuskulatur kann ähnlich wie beim Stiff-man-Syndrom bretthart angespannt sein. Eine Beteiligung der Kaumuskeln wird auch bei der Neuromyotonie nur sehr selten beobachtet. Die Muskelverkrampfung ist nie so stark, daß es bei den Betroffenen zu einem Trismus kommt. Die äußeren Augenmuskeln bleiben bei der Neuromyotonie meist verschont.

Fünf Patienten mit Neuromyotonie litten unter Schluckstörungen (18,42b, 53,99,111a). Stark ausgeprägte Verkrampfungen der Larynxmuskulatur hatten bei einer Patientin eine zunehmende Heiserkeit und Atemnot ausgelöst, wodurch sich bei der Lungenfunktionsprüfung das Bild einer extrathoracal bedingten obstruktiven Ventilationsstörung ergab (48).

Acht Patienten waren nicht nur während körperlicher Belastung, sondern auch schon in Ruhe stark kurzatmig, da Thoraxamplitude und Zwerchfellbewegungen aufgrund einer Dauerverkrampfung der Thorax- und Zwerchfellmuskulatur deutlich eingeschränkt waren (20,42a,42b,53,78,99,111a,114). Bei der Lungenfunktionsprüfung fand sich dementsprechend eine ausgeprägte Reduktion der statischen und dynamischen Meßgrößen.

Lediglich bei zwei Patienten beobachtete man ein Krankheitsbild, das von seinen Erstbeschreibern RICKER und MERTENS (1970) "okuläre Neuromyotonie" genannt wurde (76,82). In diesen Fällen manifestierte sich die neuromyotone Funktionsstörung ausschließlich im Bereich der Augenmuskeln, ohne daß sich klinisch und elektromyographisch Erscheinungen an der Skelettmuskulatur nachweisen ließen. In besonders charakteristischer Weise zeigte sich bei diesen beiden Patienten eine anfallsartige Diplopie, die durch eine bestimmte Blickrichtung ausgelöst werden konnte, einige Minuten anhielt und sich mehrmals täglich wiederholte. Während der intermittierend auftretenden Doppelbilder kam es zu einer Konvergenzstellung des betroffenen Auges mit einer teilweise erheblichen Bewegungseinschränkung in fast allen Blickrichtungen. Während des Anfalls waren keine Führungsbewegungen möglich. Auch gelang es den Patienten nicht, die Doppelbilder willkürlich zu unterdrücken oder gar zu beseitigen. Bei der Untersuchung im Intervall ließen sich die Augen nach allen Richtungen hin völlig normal bewegen.

Die Progredienz der Erkrankung ist nicht selten sehr unterschiedlich. Es dominieren bei weitem chronisch-progressive Krankheitsbilder, die sich teils schleichend, teils rasch progredient ausbreiten und durch eine unterschiedlich starke Tendenz zur Generalisation gekennzeichnet sind. Manchmal zeigt die Erkrankung auch einen schubförmigen Verlauf, der durch zeitweilige Verschlechterungen und spontan erfolgende Remissionen bestimmt sein kann (MERTENS). Besonders in den ersten Krankheitsjahren können sich die Symptome bei entsprechender Behandlung noch bis zu einem gewissen Grad zurückbilden. Chronisch-stationäre Krankheitsbilder mit einem Verlauf von über 10 Jahren werden nur bei wenigen Patienten beschrieben. In diesen Fällen tritt nach einem bestimmten Zeitpunkt keine weitere Verschlechterung mehr ein, auch nach jahrelanger Dauer sind dann in der Regel keine weiteren Muskeln befallen. Vor allem Krankheitsfälle mit schleichend-progredienter Entwicklung können manchmal auch einen chronisch-stationären Verlauf annehmen.

Der Schweregrad der klinischen Symptome kann bei der Neuromyotonie sehr variabel sein. Es ist deshalb ein relativ weites Spektrum zwischen schwerer Beeinträchtigung und eher leichter Symptomatik anzutreffen.
In Fällen mit besonders stark ausgeprägter Symptomatik ist die gesamte quergestreifte Muskulatur derart intensiv verkrampft, daß daraus eine hochgradige Behinderung resultiert. Oft handelt es sich hier um Patienten, bei denen die richtige Diagnose erst relativ spät gestellt wurde und deshalb ein voller Behandlungserfolg nicht mehr erzielt werden konnte. Die Betroffenen können sich nur mühsam bewegen, da stets die Spannung der Antagonisten überwunden werden muß. Eine aufrechte Körperhaltung kann nur noch mit Mühe eingehalten werden. Während zu Beginn der Erkrankung durchaus noch ein gewisser Bewegungsspielraum erhalten bleibt und die Patienten erst nach stärkerer körperlicher Anstrengung erschöpft sind, halten sie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien meist schon nach wenigen Schritten oder Handreichungen inne. Schließlich kann die andauernde Verkürzung der verkrampften Muskeln bei Patienten mit einem besonders langen Krankheitsverlauf in eine irreversible Kontraktur übergehen, die dann zu einer mehr oder weniger vollständigen Immobilisation der Betroffenen führt. Neben einer Verstärkung der physiologischen Wirbelsäulenkrümmungen zeigen sich vor allem im Extremitätenbereich deutliche Prädilektionsstellung der Gelenke. Die Arme liegen dem Körper dicht an, sie

sind im Ellenbogen angewinkelt und schwingen beim Gehen nicht mit. Die Beine sind in den Hüft- und Kniegelenken leicht gebeugt. Auch an Händen und Füßen können sich teilweise ausgeprägte Haltungsanomalien entwickeln. Auf diese typische Körperhaltung im Spätstadium der Erkrankung hat erstmals MERTENS hingewiesen. Er erklärt dieses Phänomen anhand der klinischen Beobachtung, daß die Beugemuskeln bei der Neuromyotonie weitaus stärker verkrampft sind als die jeweiligen antagonistischen Streckmuskeln und somit aufgrund dieser Störung des Antagonistengleichgewichts eine Tendenz zur Entwicklung von Beugekontrakturen besteht.

Bei einigen in der Literatur beschriebenen Patienten befanden sich die gebeugten Hände in einer charakteristischen Pfötchen- oder Fauststellung. Manchmal waren die gestreckten Finger in den Metacarpophalangealgelenken so stark gebeugt, daß dieses Bild einer "Geburtshelferhand" sehr ähnlich sah (6,18,41c,41d,86). Die Füße waren wegen der ständig angespannten Wadenmuskeln in den Sprunggelenken plantarflektiert und teilweise auch supiniert, wodurch sich meist eine ausgeprägte Equinus- bzw. Equinovarusstellung ergab (6,32,58a,65b,65c,86,99,111a).

Wenn die Tendenz zur Kontrakturentwicklung rechtzeitig erkannt wird, läßt sich der tonische Widerstand der Muskulatur eventuell noch passiv durch fachorthopädische Maßnahmen überwinden. Kontrakturen leichteren Grades gestatten zwar noch eine Beweglichkeit beschränkten Ausmaßes, sind aber bald durch die eigene Muskelkraft nicht mehr zu beeinflussen. In späteren Krankheitsstadien können die Kontrakturen so stark sein, daß weder auf aktivem noch auf passivem Wege eine Rückverlagerung der Gelenke in die Ausgangsstellung gelingt. Die Patienten fallen durch einen steifbeinigen, kleinschrittigen und unbeholfenen Gang auf, wenn der Fuß im oberen Sprunggelenk aufgrund einer ausgeprägten Spitzfußkontraktur nicht mehr abgerollt werden kann. Durch eine meist gleichzeitig vorhandene starke Krallenstellung der Zehen wird der Gang zusätzlich unsicher. Da in diesen Fällen mit konservativen Behandlungsmaßnahmen meist keine funktionelle Besserung mehr erreicht werden kann, ist fast immer eine chirurgische Intervention (Tenotomie) erforderlich, um den Betroffenen wenigstens teilweise wieder das Gehen zu ermöglichen.
Verständlicherweise können die Bewegungen nur selten noch ausreichend koordiniert werden, wenn sich in diesem Spätstadium der Erkrankung irreversiblen Gelenkkontrakturen entwickelt haben. Den Patienten ist es deshalb häufig nicht mehr möglich, ihr Gleichgewicht durch entsprechende Gegenregulation rasch genug wiederherzustellen. Beim Gehen und Stehen neigen sie deshalb dazu, nach hinten umzufallen. Die Bewegungsfähigkeit ist deshalb bei diesen Patienten bis zur Bettlägerigkeit eingeschränkt.

Manchmal kann die Neuromyotonie aber auch so leicht sein, daß sich der Verlauf über Jahre, ja Jahrzehnte erstreckt und die Patienten nicht übermäßig stark behindert sind.

In der Literatur wurden bisher nur drei Patienten mit einer besonders leichten Ausprägung der klinischen Symptome beschrieben (32,39,69).Generalisierte tonische Muskelverkrampfungen lagen in diesen Fällen nicht vor, es waren in der Regel nur einzelne Muskelgruppen betroffen. Nach einer kräftigen Willkürinnervation war die Muskelerschlaffung oft nur geringfügig verzögert. Aufgrund der nur leicht ausgeprägten Krankheitssymptomatik und der langsameren Progredienz blieben diese Patienten berufstätig.

3. Klinisch-neurologische Befunde

3.1 Inspektion und Palpation der Muskulatur

Die Muskulatur ist meist gut entwickelt. Das Muskelrelief kann manchmal auffallend stark hervortreten, was durch den Schwund des subcutanen Fettgewebes noch verdeutlicht wird. Bei der Palpation zeigt sich besonders an den distalen Extremitätenabschnitten eine deutlich vermehrte Konsistenz und eine verminderte Elastizität der betroffenen Muskeln. Einzelne Bezirke fühlen sich selbst im entspannten Zustand ungewöhnlich fest an. Vor allem die Wadenmuskulatur zeichnet sich manchmal durch eine besonders derbe Konsistenz aus; sie kann teilweise brettartig verhärtet sein.

3.2 Reflexstatus

Die Muskeleigenreflexe sind an den verkrampften Muskeln oft nur schwach oder überhaupt nicht auslösbar. Die Bauchhautreflexe sind meist erhalten.

3.3 Untersuchung der Willkürmotorik

Die Patienten müssen sich teilweise erheblich anstrengen, um gegen den tonischen Widerstand ihrer eigenen Muskeln eine Bewegung ausführen zu können. Die Willkürbewegungen sind deshalb erheblich verlangsamt und laufen zähflüssig, wie gegen einen von außen aufgezwungenen Widerstand ab, was vor allem bei alternierendem Beugen und Strecken einer Extremität deutlich wird. Wie bereits weiter oben erwähnt, kommt es bei der Neuromyotonie unmittelbar nach einer kräftigen Willkürinnervation zu einer tonischen Verkrampfung der innervierten Muskeln und damit zu einer erheblichen Verzögerung der Muskelerschlaffung, die antagonistische Bewegungen vorübergehend erschwert oder ganz unmöglich macht.

3.4 Prüfung der passiven Beweglichkeit in den Gelenken

Bei der Prüfung des Muskeltonus am liegenden Patienten sieht man häufig eine relativ starke Fixierung der Extremitäten im Gelenkbereich. Die passive Beweglichkeit in den Gelenken ist bei den Kranken oft stark herabgesetzt, weil die verkrampften Muskeln solchen Bewegungen einen teilweise erheblichen Dehnungswiderstand entgegensetzen. Dieser Widerstand ist während des ganzen Ablaufes einer passiven Bewegung eines Gliedmaßenabschnittes gleichmäßig erhöht und kann offenbar aus jeder Gelenkstellung heraus ausgelöst werden.
Eine durch Schmerzen verursachte artikuläre Bewegungshemmung scheidet bei der Neuromyotonie aus. Nur wenn sich bereits ausgeprägte irreversible Kontrakturen entwickelt haben, sind passive Bewegungen meist mit starken Schmerzen verbunden, so daß auf eine genauere Untersuchung mit Angabe der Kontraktur in Winkelgraden (Neutral-Null-Methode) verzichtet werden muß.

3.5 Beurteilung der Muskelkraft

Die Beurteilung der Muskelkraft wirft einige Probleme auf, da sich das Ausmaß einer eventuell bestehenden Muskelschwäche wegen der Dauerverkrampfung der Muskulatur nicht immer exakt abschätzen läßt und somit u.U. eine zu hohe Kraftminderung vorgetäuscht werden kann. Andererseits entspricht bei einem protrahiert verlaufenden Krankheitsbild mit ausgeprägter Symptomatik die Kraftentfaltung oft nicht dem, was man aufgrund der scheinbar gut entwickelten Muskulatur mit hervortretendem Relief erwarten würde.

Bei der Prüfung der einzelnen Bewegungsachsen in den Extremitätengelenken ist die grobe Kraft meist erheblich herabgesetzt. Es handelt sich hier in der Regel um eine generalisierte Muskelschwäche, die wohl auf die andauernden tonischen Muskelverspannungen im Bereich der gesamten Skelettmuskulatur zurückzuführen ist. Nach erfolgreicher Therapie mit Diphenylhydantoin (Zentropil^{R}) oder Carbamazepin (Tegretal^{R}) läßt sich meist schon innerhalb von Wochen eine Besserung der Muskelkraft nachweisen.

3.6 Veränderungen der Trophik der Muskulatur

Leichte Muskelatrophien sind bei der Neuromyotonie nichts Ungewöhnliches. Die distalen Extremitätenmuskeln sind hier wiederum am stärksten betroffen, da sie wegen der starken Verspannungen von den Patienten nicht mehr aktiv eingesetzt werden können.

Leichte Atrophien der distalen Extremitätenmskeln wurden bisher bei insgesamt fünf Patienten mit Neuromyotonie beschrieben. Es ließ sich zwar kein Bezug zum Alter der Patienten oder zur Schwere der Erkrankung erkennen, offensichtlich bestand aber ein Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer. Diese Patienten hatten nämlich anfangs ein kraftiges und völlig normal entwickeltes Muskelrelief. Erst nach längerer Erkrankungsdauer hatten dann einzelne Muskeln an Umfang abgenommen, so daß sich allmahlich eine ständig zunehmende Verschmächtigung der Muskulatur entwickelte (20, 53,65a,78,111a).

Ausgeprägtere, über die bei Inaktivität durch Immobilisation bekannte Muskelverschmächtigung hinausgehende Muskelatrophien wurden bisher nur vereinzelt beobachtet. LÜTSCHG u. Mitarb. (1978) konnten zwei Kinder mit Neuromyotonie untersuchen, bei denen sich bereits 5 Monate bzw. 2 Jahre nach Krankheitsbeginn mäßiggradige distalbetonte Atrophien der oberen und unteren Extremitätenmuskeln entwickelt hatten (58a,58b).

Andererseits werden auch Patienten beschrieben, bei denen die Muskeln mehr oder weniger stark hypertrophisch verändert zu sein scheinen, ohne daß sie sich bei der Funktionsprüfung als besonders kräftig erweisen (18,24,39,86). Vor allem das Muskelpolster der Waden kann bisweilen für das Alter der Patienten ungewohnlich stark ausgeprägt sein. Die Muskulatur macht in diesen Fällen einen aufgetriebenen Eindruck und erinnert oft auch an die gut trainierte Muskulatur eines Sportlers (65c,69,111b, 119). Meist findet sich dabei aber eine deutliche Muskelschwäche.

4. Elektromyographie

Im Elektromyogramm der betroffenen Muskeln findet sich eine dauernde Spontanaktivität, die je nach dem Auspragungsgrad der Muskelverkrampfung einem Aktivitatsmuster bei schwacher oder mittelstarker Willkurinnervation entspricht und auch im Schlaf erhalten bleibt. Im fortgeschrittenen Stadium läßt sich von den stark verkrampften Muskeln meist ein volles Interferenzbild ableiten. Noch seltener als beim Stiff-man-Syndrom kann elektrische Stille registriert werden.
Die Daueraktivität setzt sich in der Regel aus verschiedenen Potentialen von langer, kurzer und sehr kurzer Dauer zusammen (MERTENS). Manchmal sind die Potentialamplituden auch etwas vermindert. Bei Registrierung mit schneller Schreibgeschwindigkeit zeigen sich im Elektromyogramm hochfrequente repetitive Entladungen relativ schmaler Potentiale, die mit einer Frequenz

von 50-150/sec in kurzen Serien oder Gruppen auftreten, ähnlich den Doublets, Triplets und Multiplets bei einer Tetanie. Nicht selten lassen sich auch faszikulationsartige oder pseudomyotone Entladungen erfassen. Myotone Entladungssalven mit der typischen Frequenz- und Amplitudenmodulation können weder durch elektrische noch durch mechanische Reize ausgelöst werden. Während einer Willkürinnervation kommt es zu einer massiven Zunahme der Entladungsfrequenz. Wenn es die Verkrampfung der jeweiligen Antagonisten zuläßt, kann vom Agonisten bei maximaler Willkürinnervation in der Regel ein dichtes Interferenzmuster normal hoher Amplitude abgeleitet werden.

Nur bei zwei Patienten zeigten die betroffenen Muskeln einen leichten Ausfall und neurogenen Umbau motorischer Einheiten mit einer um 20-30% gegenüber der Norm verlängerten mittleren Potentialdauer (18,70). In einem anderen Fall war dagegen die durchschnittliche Aktionspotentialdauer um etwa 30% vermindert (119).

Nach plötzlichem Innervationsstop zeigt sich eine mehr oder weniger dichte Nachaktivität, die erst 10-30 Sekunden nach Innervationsende allmählich nachläßt, einige Sekunden von elektrischer Stille gefolgt ist und dann wieder in die vorbestehende Daueraktivität zurückkehrt. Bei einigen Patienten setzt die pathologische Spontanaktivität sogar erst nach 1-3 min elektrischer Stille wieder ein.

Während alternierender aktiver Beuge- und Streckbewegungen in Hüft-, Knie- oder Ellenbogengelenk laufen die Spontanentladungen im Antagonisten unverändert weiter. Die weiter oben beschriebenen Gruppen- und Serienentladungen treten nicht nur spontan auf, sondern lassen sich manchmal auch durch supramaximale Nervenreize auslösen.

In einem Fall beobachtete man im Anschluß an eine 5minütige supramaximale Nervenreizung (50/sec) eine etwa 10 sec dauernde Spontanaktivität (69).

Durch suprasystolische Stauung der Blutzufuhr am Oberarm oder Oberschenkel ließ sich die spontane Daueraktivität nicht bei jedem der bisher beschriebenen Patienten in derselben Weise beeinflussen.

Bei 13 von insgesamt 19 untersuchten Patienten konnte 30 sec bis spätestens 2 min nach Anlegen einer Blutdruckmanschette von den ischämischen Muskelbezirken ein verstärktes Aktivitätsmuster abgeleitet werden (12a, 12b,18,20,25,59,69,70,78,86,99,114,119). Bei fünf dieser 13 Patienten entwickelten sich zusätzlich auch noch schmerzhafte Kontrakturen mit Geburtshelferstellung der Finger und/oder Karpopedalspasmen (59,70,86,99, 114), die in einem Falle sogar mit unangenehmen Parästhesien verbunden waren (86).

In drei Fällen konnte allerdings nur zu Beginn der Untersuchung eine Verstärkung der pathologischen Spontanaktivität nachgewiesen werden. In der zweiten Hälfte der 10minütigen Kompression der Oberarm- bzw. Oberschenkelarterie kam es zu einer zunehmenden Rarefizierung des Aktivitätsmusters mit einem allmählichen Sistieren der abnormen Entladungen bis zur elektrischen Stille (18,69,99). Nach Lösen der Stauung sah man dieselben Veränderungen in praktisch umgekehrter Reihenfolge.
Während bei einem dieser Patienten sofort nach Öffnen der Blutdruckmanschette höherfrequente Potentialserien auftraten, die erst einige Minuten später wieder mit der ursprünglichen Frequenz feuerten (99), ließen sich in dem anderen Fall mit demselben EMG-Muster einer nur initial vorhandenen Zunahme der Spontanaktivität auch noch fünf Minuten nach Lösen der Stauung keine Muskelaktionspotentiale und Mehrfachentladungen nachweisen (69). Bei dem dritten Patienten schließlich vergingen sogar 30 Minuten, bis sich das Elektromyogramm normalisiert hatte und wieder die vorbestehende pathologische Ruheaktivität abgeleitet werden konnte (18).

In zwei Fällen mit einer kontinuierlichen Zunahme der Entladungsfrequenz während des Ischämietests kam es in der postischämischen Phase zu einer eindrucksvollen Lichtung des Aktivitätsmusters (119) bis zur elektrischen Stille (25).

Bei sechs Patienten hatte die suprasystolische Abschnürung der Blutzufuhr gleich in den ersten beiden Minuten einen deutlich vermindernden Effekt auf die Spontanaktivität, so daß sich kurze Zeit später keine Muskelaktionspotentiale mehr nachweisen ließen (39,41a,41b,41c,41d,84). Nur einmal setzte die Spontanaktivität schon 30 Sekunden nach Öffnen der Blutdruckmanschette wieder ein (41a). In den anderen fünf Fällen hielt dagegen die elektrische Stille noch 20 bis 30 Minuten an.

Die von ROHMER u. Mitarb. (1971) beschriebene Patientin konnte in den ersten fünf Minuten der reaktiven Hyperämie die betreffenden Extremitätenabschnitte viel leichter bewegen. Nach einer kräftigen Willkürinnervation trat eine fast vollständige Relaxierung der 10 min lang von der Blutzufuhr abgeschnürten Muskeln ein. Erst nachdem sich die vorher bestehende Aktivität motorischer Einheiten ableiten ließ, zeigten auch die Muskeln wieder eine verzögerte Erschlaffung. Ebenso verschwanden während der suprasystolischen Stauung die repetitiven Nachentladungen nach einzelnen supramaximalen Nervenreizen. Erst fünf Minuten nach Lösen der Stauung war das Antwortpotential wieder verlängert und aufgesplittert.

Da aufgrund der ähnlichen elektromyographischen Befunde (Potentialmuster mit den typischen Mehrfachentladungen) ein tetanisches Syndrom ausgeschlossen werden muß, sollte man bei jedem Patienten mit Verdacht auf Neuromyotonie einen Hyperventilationsversuch durchführen.

Die durch Hyperventilation bedingte pH-Verschiebung ins Alkalische führte nicht in allen bisher mitgeteilten Fällen zu einer Verschlechterung des klinischen und elektromyographischen Bildes. So zeigte sich bei drei von insgesamt acht untersuchten Patienten nach einer 5minütigen maximalen Hyperventilation keine Abhängigkeit der neuromyotonen Funktionsstörung vom pH-Wert im Blutserum (69,99,111a). Bei den drei von MERTENS und ZSCHOCKE (1965) beschriebenen Patienten kam es dagegen zu einer eindrucksvollen Verschlechterung der klinischen Symptomatik mit zusätzlicher Steigerung

des schon vor der Hyperventilation abnorm erhöhten Muskelruhetonus. Umgekehrt trat bei einer Verschiebung des pH-Werts ins saure Milieu eine deutliche Muskelrelaxierung ein. Für eine Dauerbehandlung war jedoch eine Ansäuerung des Blutes ungeeignet, da die Wirkung des Carboanhydrasehemmers Diamox® nach mehrmaliger Gabe sehr schnell nachgelassen hatte.

In dem von MAGNUSSON u. Mitarb. (1972) mitgeteilten Fall konnte offenbar kein allzu starker Alkalosegrad toleriert werden, da schon nach einer Minute die pathologische Krampfaktivität beträchtlich zugenommen hatte und schmerzhafte Karpalspasmen aufgetreten waren. Auch bei der von BROSER u. Mitarb. (1975) untersuchten Patientin wurde die EMG-Aktivität und das Muskelfaszikulieren unter willkürlicher Hyperventilation noch erheblich verstärkt.

Bei sechs Patienten untersuchte man auch die Wirkung intravenöser Calciuminjektionen. Nur in dem von BADY u. Mitarb. (1969) angeführten Fall hatten die andauernden Muskelverkrampfungen deutlich nachgelassen, entsprechend einer vorübergehenden Lichtung des Aktivitätsmusters im simultan registrierten Elektromyogramm. Bei den anderen fünf Patienten ließen sich dagegen weder die ständige Aktivität motorischer Einheiten noch die Dauerverkrampfung der Muskulatur günstig beeinflussen (20,42b,59,69,114).

Zeichen einer vermehrten mechanischen Nervenerregbarkeit wie ein positives Chvostekssches und Trousseausches Phänomen, fanden sich bei drei Patienten (59,86,114). Da der Karpalspasmus und die Geburtshelferstellung der Finger bekanntlich nicht - wie noch in einigen älteren Falldarstellungen zu lesen ist - durch eine Gewebsischämie, sondern durch den Druck auf die peripheren Nervenstämme zustandekommen, sollten die nach suprasystolischer Stauung gewonnenen Ergebnisse nicht mit diesem Phänomen gleichgesetzt werden.

5. Elektroneurographie

Die Leitgeschwindigkeit in den motorischen Nervenfasern kann bei der Neuromyotonie nach den bisher vorliegenden Befunden offenbar häufiger als beim Stiff-man-Syndrom verlangsamt sein. Chronische lokale Nervenläsionen als Folge einer direkten Druckeinwirkung und sekundären vaskulären Schädigung (sog. Kompressionssyndrome) konnten in Fällen mit verlängerten distlen motorischen Latenzzeiten sowohl klinisch als auch durch zusätzliche elektrophysiologische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Bei 74% der elektroneurographisch untersuchten Patienten mit Neuromyotonie ließen sich Normalbefunde erheben (7,12a,14,18,20,25,32,39,41b,44,48, 69,84,86,89,114,119). Lediglich bei einem dieser Patienten war die distale motorische Latenzzeit des rechten N. medianus geringgradig verlängert. In drei anderen Fällen wurden nur leicht erniedrigte bzw. noch an der unteren Normgrenze liegende motorische Nervenleitgeschwindigkeiten beschrieben (18,41,111). Eindeutig pathologische Befunde im Sinne einer z.T. ausgeprägten Verminderung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten bzw. einer deutlichen Verlängerung der distalen motorischen Latenzzeiten des

N. medianus, N. ulnaris und N. peroneus fand man bisher lediglich bei drei Patienten (57a,57b,70). In einem dieser Fälle wurde eine fraktionierte Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des rechten N. ulnaris im Unterarmbereich, Sulcus nervi ulnaris-Bereich und im Oberarmbereich durchgeführt. Mittels dieser Untersuchungsmethode konnten sowohl in proximalen als auch in distalen Nervenabschnitten erniedrigte Werte gemessen werden (57b). Bei demselben Patienten war im rechten N. suralis kein sensibles Nervenaktionspotential zu registrieren. Nur in einem Fall konnte eine Verlängerung der distalen motorischen Latenzzeit auf ein gleichzeitig bestehendes Carpal- und Tarsaltunnelsyndrom zurückgeführt werden (50).

Ähnlich wie beim Stiff-man-Syndrom wurden H-Reflex und silent period bisher nur in wenigen Fällen untersucht. Die Ergebnisse nach repetitiver supramaximaler Nervenreizung zum Ausschluß einer neuromuskulären Erkrankung entsprechen in der Regel den Verhältnissen beim Gesunden.

Lütschg u. Mitarb. (1978) konnten bei ihren drei Patienten einen H-Reflex nachweisen, obwohl die Sehenreflexe nicht auslösbar waren. Die nach dem H-Reflex normalerweise vorhandene "silent period" fehlte aber in allen drei Fällen.

Bei fünf von sieben untersuchten Patienten kam es bei einer Reizfrequenz zwischen 10 und 50/sec zu keinem pathologischen Abfall oder Anstieg der Amplitude der motorischen Reizantwort (25,57a,86,111a,118). In einem Falle zeigte sich bei der ersten Reizantwort nur ein leichter initialer Amplitudenanstieg (70). Lediglich bei einem Patienten konnte bisher - allerdings nur bei einer Stimulation mit 50/sec - ein pathologisches Amplitudendecrement von 50% nachgewiesen werden (57b).

6. Neuropharmakologie

Die pathologisch erhöhte Aktivität motorischer Einheiten bleibt unter Spinalanästhesie unverändert bestehen. Auch nach einer peripheren Nervenblockade tritt bei der Mehrzahl der Patienten mit Neuromyotonie keine elektrische Stille im Elektromyogramm ein. Die Spontanentladungen laufen unbeeinflußt weiter, obwohl klinisch und elektromyographisch eine komplette Blockierung des Impulszuflusses nachgewiesen werden kann. Erst nach Blockade der neuromuskulären Endplatte durch Curare verschwindet die pathologische Daueraktivität und die vorher stark verkrampften Muskeln sind nun vollständig entspannt. Auch durch das depolarisierend wirkende Succinylcholin kann das spontane Feuern motorischer Einheiten zum Verschwinden gebracht werden.

Nach oraler oder intravenöser Gabe von Phenytoin oder Carbamazepin wird die Spontanaktivität deutlich verringert oder sogar vollständig unterdrückt. Das beim Stiff-man-Syndrom erfolgreich verwendete Diazepam hat dagegen keinen günstigen Einfluß.

Bei weniger als der Hälfte der nach einer peripheren Nervenblockade untersuchten Patienten bewirkte dagegen die Leitungsanästhesie eine mehr oder weniger starke Verminderung der Spontanaktivität. Bei vier dieser Patienten ließ sich das Entladungsmuster besonders günstig beeinflussen: bereits wenige Minuten nach Eintreten der Nervenblockade wurde die Daueraktivität parallel zum Grad der entstehenden Parese deutlich verringert und war schließlich für einen Zeitraum von mehreren Minuten bis einigen Stunden völlig verschwunden (41a,41c,41d,119).

In fünf anderen Fällen kam es zwar zu einer ausgeprägten Lichtung des Aktivitätsmusters, es konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung elektrische Stille registriert werden (41b,58a,69,86,111a). Nach Abklingen der Anästhesie setzte die spontane Daueraktivität sofort wieder in vollem Umfange ein.

Bei zwei Patienten nahm die Entladungsfrequenz dagegen nur geringfügig ab (18,70).

Nach Infiltration der betroffenen Muskelpartien mit einem Lokalanästhetikum ließ sich bereits wenige Sekunden später von den infiltrierten Bezirken keine elektrische Aktivität mehr ableiten (12a,18,20,25,42a,89,119).

7. Histologie und Histochemie

Eine Muskelbiopsie wurde bei insgesamt 29 Patienten durchgeführt. Bei 16 Patienten, also in etwas mehr als der Hälfte der Untersuchungen, sah man im lichtmikroskopischen Bild keinerlei pathologische Veränderungen (6,24,32,41b,65b,65c,69,70,78,84,86,99,111a,119). In vier Fällen zeigten sich im wesentlichen nur unspezifische geringgradige Strukturanomalien des Muskelparenchyms (41a,42a,42b,59), insbesondere fanden sich nur einige wenige atrophische Fasern mit einer nur geringfügigen Reduktion des Faserdurchmessers.

Bei neun Patienten, also bei etwa einem Drittel der untersuchten Krankheitsfälle, waren Muskelfaseratrophien unterschiedlich starker Ausprägung vorhanden.

Bei zwei Patienten fielen im histologischen Bild immer wieder mehr oder weniger stark atrophische Einzelfasern auf, die meist völlig unregelmäßig über das gesamte Präparat verteilt waren (14,20). In einem dieser Fälle trat zu diesem Bild stellenweise eine kleingruppierte felderförmige Atrophie, die aus 6-10 Muskelfasern bestand (20).

Bei zwei weiteren Patienten war schon histologisch eine deutliche Denervationsatrophie zu erkennen, der sich in einem der Fälle stärkere sekundärmyopathische Veränderungen überlagerten: bei dem Neugeborenen von BLACK u. Mitarb. (1972) zeigte das erhaltene Restparenchym trotz des relativ kurzen Krankheitsverlaufs bereits eine deutliche Begleitmyopathie mit einer relativ starken Vermehrung der zentralständigen Kerne (30% der Muskelfasern) und einem ausgeprägten interstitiellen Umbau im Bereich des Endomysiums.

Bereits im histologischen Bild fiel auf, daß ein relativ großer Teil der Fasern im Zentrum mehrere große Kerne enthielt, die von einem fibrillenfreien, optisch leer erscheinendem Sarkoplasmasaum umgeben waren und den bei der zentronukleären Myopathie beschriebenen "myotubes" ähnlich sahen. Verglichen mit dem vorgenannten Fall zeigte das Restparenchym bei dem Patienten von WELCH u. Mitarb. (1972) noch keine morphologisch faßbaren Strukturanomalien. Die Kerne waren subsarkolemmal gelagert und nicht aktiviert. Nennenswerte interstitielle Umbauvorgänge wurden nicht beobachtet.

Bei vier der neun Patienten fanden sich im histologischen Bild nur vereinzelt leicht atrophische Fasern. Bei Anwendung spezieller histochemischer Nachweismethoden kam jedoch verschiedene strukturelle Veränderungen des Muskelparenchyms zur Darstellung, die mit herkömmlichen histologischen Färbungen nicht sichtbar gemacht werden konnten.
Erst mittels enzymhistochemischer Differenzierung der verschiedenen Fasertypen ließ sich das genaue Ausmaß der Schädigung näher bestimmen und somit ein eindeutig pathologischer Befund erheben (18,20,58,89).

So zeigte die Muskelhistologie bei den von SCARLATO u. Mitarb. (1974) sowie LÜTSCHG u. Mitarb. (1978) untersuchten Patienten nur einige wenige atrophische Fasern und somit keine sicheren Abweichungen von der Norm.

LÜTSCHG u. Mitarb. (1978) konnten jedoch mittels enzymhistochemischer Nachweismethoden eine Atrophie der Typ-II-Fasern nachweisen, wobei die Typ-I-Fasern zahlenmäßig deutlich überwogen und z.T. im Sinne einer Anpassungshypertrophie verändert waren.

SCARLATO u. Mitarb. (1974) fanden bei ihrem Patienten eine Typ-IIb-Atrophie, von dem Fasertyp II waren fast nur noch Typ-IIa-Fasern zu erkennen, die insgesamt auch nicht mehr als 15% ausmachten. Das übrige Muskelgewebe bestand überwiegend aus z.T. degenerativ veränderten Typ-I-Fasern. So fand sich in der NADH-Reduktase-Reaktion im Bereich dieses Fasertyps eine Umverteilung der normalerweise feinnetzigen Enzymaktivität. Nicht selten wurden innerhalb der Fasern Verzerrungen im intermyofibrillären Netzwerk sichtbar. Oft waren diese Bezirke von den übrigen Faseranteilen scharf abgegrenzt, wodurch ein mottenfraßähnliches Bild entstand ("Moth eaten fibers"). Außerdem kamen innerhalb der Typ-I-Fasern runde enzymfreie Bezirke zur Darstellung, die sich durch eine gegenüber der Peripherie deutlich erniedrigte Enzymaktivität auszeichneten und an die bei der "central core disease" beschriebenen Strukturveränderungen erinnerten. Bei Darstellung der sauren Phosphatase ließ sich eine Steigerung der lysosomalen Enzymaktivität im Zentrum derjeniger Muskelfasern nachweisen, bei denen das Verteilungsmuster der NADH-Reduktase gestört war (s.o.).

Auch in dem von CERNIBORI (1976) mitgeteilten Fall zeigte sich eine selektive Typ-II-Faseratrophie. Zusätzlich fand sich eine gesteigerte Aktivität der sauren Phosphatase in der näheren Umgebung der Sarkolemmkerne und im Bereich der Peripherie der Muskelfasern. Enzymhistochemisch faßbare Strukturanomalien im Sinne einer Denervation von Muskelfasern konnten nicht nachgewiesen werden.

BUSCAINO u. Mitarb. (1970) gelang weder im Rahmen der myofibrillären ATPase-Reaktion noch bei der Darstellung der oxidativen Enzyme eine ausreichende Differenzierung beider Fasertypen. Als Besonderheiten fielen außerdem sog. Target fibers auf. Bei der Darstellung der oxidativen Enzyme er-

schien im Zentrum einiger Fasern ein enzymarmer Bezirk, der von einem Ring mit erhöhter Enzymaktivität umgeben war (DPN-Diaphorase). Im Gegensatz zu dem von BLACK u. Mitarb. (1972) angeführten Fall waren die sekundärmyopathischen Veränderungen insgesamt weniger ausgeprägt, insbesondere konnten keine Umbauvorgänge im Interstitium nachgewiesen werden. Neben dem atrophisierenden Prozeß bestand im Restparenchym nur eine mäßige Begleitmyopathie mit einer geringgradigen Vermehrung der Sarkolemmkerne. Aktivierte Kerne wurden nur ganz vereinzelt gesehen. Zusätzlich fanden sich im histologischen Bild leicht degenerativ veränderte Fasern mit sog. Ringbinden und Faserspaltungen.

Bei einigen Patienten mit Neuromyotonie waren im histochemischen Bild einige wichtige Strukturanomalien zu erkennen, die den histologischen Befund einer Denervationsatrophie zusätzlich bestätigten.

WELCH u. Mitarb. (1972) sowie BARRON und HEFFNER (1979) konnten bei der Darstellung der oxidativen Enzyme sog. Small angular fibers nachweisen, teilweise mit weitgehendem Verlust der Phosphorylaseaktivität. In der ATPase-Reaktion fanden sich atrophische Fasern beider Typen mit deutlicher Bevorzugung der Typ-II-Fasern. Bei dem Patienten von WELCH u. Mitarb. (1972) waren die Faseratrophien fast ausschließlich den schnell arbeitenden, rein glykolytischen Typ-IIb-Fasern zuzuordnen. Zusätzlich wurden in diesem Fall einige sehr große Typ-II-Fasern angetroffen, die fast immer als Typ-IIa-Fasern differenziert werden konnten. Ansonsten bestanden keine weiteren enzymhistochemisch faßbare Strukturanomalien.

Bei den von BLACK u. Mitarb. (1972) sowie von JACKSON u. Mitarb. (1979) untersuchten Patienten dominierten ebenfalls Small angular fibers als Zeichen der Denervierungsaktivität. Außerdem war stellenweise das normale Schachbrettmuster völlig aufgehoben (Type-grouping-Phänomen).

BLACK u. Mitarb. (1972) konnten ebenso wie BARRON und HEFFNER (1979) Fasern mit einer ungewöhnlich hohen Konzentration an oxidativen Enzymen nachweisen. Als weitere enzymhistochemische Besonderheiten fanden sich Muskelfasern, in denen die Phosphorylaseaktivität hochgradig vermindert war (114,119) oder sogar völlig fehlte (9). In einem dieser Fälle war in allen Muskelfasern bei pH 4,4 und 9 eine gleichmäßig starke Aktivität der myofibrillären ATPase zu erkennen (119).

8. Nervenbiopsie

Eine Biopsie des N. suralis wurde bisher nur bei drei Patienten durchgeführt. Bei dem von WALLIS u. Mitarb. (1970) untersuchten Patienten konnten nur einige sehr wenige degenerative Faserveränderungen erfaßt werden. In dem von WELCH u. Mitarb. (1972) mitgeteilten Fall war dagegen vereinzelt eine segmentale Demyelinisierung zu erkennen. Bei der Mehrzahl der quergeschnittenen Nerven fand sich kein nennenswerter Verlust der bemarkten Nervenfasern, es zeigte sich die typische Verteilung in dickbemarkte und dünnbemarkte Fasern. Einige Markscheiden erschienen kollabiert mit Ovoiden. Die Schwannschen Zellen, die Blutgefäße sowie epi- und perineurales Bindegewebe wiesen keine pathologischen Strukturanomalien auf. LÜTSCHG u. Mitarb. (1978) konnten bei ihrem Patienten eine deutliche axonale Dengeneration nachweisen.

9. Abweichende Symptome und Befunde bei der Neuromyotonie

Bei der Beschreibung des klinischen Bildes der Neuromyotonie wurde bereits erwähnt, daß sich nach längerem Krankheitsverlauf auch leichte distalbetonte Muskelatrophien entwickeln können. In der Literatur sind jedoch auch einige Patienten beschrieben worden, die nicht nur im Spätstadium der Erkrankung ausgeprägte Muskelatrophien aufwiesen, während die übrigen Untersuchungsbefunde nicht wesentlich von den bisher vorliegenden kasuistischen Mitteilungen abweichen.
Allerdings wurden die weiter oben beschriebenen elektrophysiologischen und neuropharmakologischen Untersuchungsmethoden, die bei der Neuromyotonie zur Diagnosesicherung führen könnten, nicht bei allen Patienten eingesetzt, so daß eine sichere nosologische Zuordnung nicht möglich ist. Es muß deshalb offen bleiben, ob es sich bei diesen Fällen um eine andere Erkrankung gehandelt hat oder ob man diese Krankheitsbilder mit ähnlichen klinischen Erscheinungsweisen bei Anwendung sämtlicher zur Verfügung stehenden diagnostischen Testmethoden in das Neuromyotoniesyndrom hätte einordnen können. Trotz dieser Einschränkung sollten diese Fälle in Anbetracht der auch heute noch nicht vollständig aufgeklärten Ätiopathogenese nicht vom Syndrom der Neuromyotonie ausgeschlossen werden.

GAMSTORP und WOHLFAHRT berichteten im Jahre 1959 über zwei Patienten mit einem Krankheitsbild, das durch generalisierte Myokymie, Myotonie, Muskelschwund und verstärktes Schwitzen charakterisiert war und teilweise mit dem klinischen und elektromyographischen Bild der Neuromyotonie übereinstimmte (A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration). Die betroffenen Muskelpartien zeigten ein feines Undulieren ihrer Oberfläche, das sich im Laufe der Erkrankung noch verstärkt hatte, während die anderen Symptome stationär zu bleiben schienen.

Beide Patienten klagten zu Beginn der Erkrankung über ein äußerst unangenehmes Steifigkeits- und Verkrampfungsgefühl, das zunächst auf Hände und Füße beschränkt blieb und sich dann im weiteren Krankheitsverlauf auf die gesamte quergestreifte Muskulatur ausgebreitet hatte.
Ähnlich wie bei der Neuromyotonie waren die distalen Extremitätenmuskeln am frühesten und stärksten betroffen, ebenso ließ sich der schon bei entspanntem Liegen sichtbar erhöhte Muskeltonus durch plötzliche passive Bewegungen noch beträchtlich verstärken. Als Folge der erhöhten muskulären Aktivität litten beide Patienten unter heftigen Schweißausbrüchen. Der Grundumsatz war sogar bis um das Doppelte erhöht (50-100%). Ein Patient wurde deshalb subtotal thyreoidektomiert, was jedoch erwartungsgemäß zu keiner Besserung geführt hatte.

Die charakteristische Dekontraktionshemmung nach einer kräftigen Willkürinnervation trat auch bei dieser Erkrankung zuerst nur im Bereich der distalen Gliedmaßenabschnitte auf. Auch wenn sich diese Bewegungsstörung nach wiederholter Muskelkontraktion weitgehend normalisiert hatte, muß offen bleiben, ob es sich um ein typisches myotones Phänomen gehandelt hat, da die Dekontraktionshemmung nicht auf einer elektromyographisch zu registrierenden Nachaktivität in den Antagonisten beruhte. Ebenso läßt auch die durch Perkussion der befallenen Muskeln auslösbare umschriebene Dellenbildung keine sichere diagnostische Einordnung zu, da von den betreffenden Muskeln keine myotonen Serienentladungen abgeleitet werden konnten.

Bei dem zweiten Patienten entwickelte sich etwa ein Jahr nach Krankheitsbeginn eine distalbetonte Atrophie der Extremitätenmuskulatur, die in dem beschriebenen Ausmaß bisher bei der Neuromyotonie noch nicht beobachtet wurde. Vor allem die Unterarmmuskulatur war ausgesprochen atrophisch und kontrastierte in bemerkenswerter Weise mit der Oberarmmuskulatur.

In Übereinstimmung mit der klinischen Symptomausprägung war im ersten Fall das Aktivitätsmuster bei maximaler Willkürinnervation nur durch eine geringe zahlenmäßige Verminderung der sich rekrutierenden motorischen Einheiten gekennzeichnet.
In der atrophischen Unterarmmuskulatur des zweiten Patienten kam dagegen ein stark gelichtetes Interferenzmuster zur Ableitung, entsprechend der in diesem Bereich relativ stark ausgeprägten Innervationsschwäche. Auch bei noch so guter Mitarbeit durch den Patienten erreichte das Aktivitätsmuster nicht mehr einen normal hohen Interferenzgrad. Neben polyphasischen Potentialen ließen sich an einigen Stellen auch relativ schmale, nur 1-2 ms dauernde Aktionspotentiale erfassen. Bei diesem schwerer betroffenen Patienten fanden sich außerdem eine typische Insertionsmyotonie und repetitive Spontanentladungen mit einer Frequenz bis zu 200 pro Sekunde. Bei Aufforderung zu abruptem Innervationsstop trat allerdings nach einer maximalen Willkürkontraktion sofort wieder elektrische Stille ein, eine Nachaktivität wie bei der Neuromyotonie war nicht feststellbar.

Im histologischen Bild waren inmitten eines sonst normalen Muskelparenchyms stellenweise mehr oder weniger stark atrophische Fasern zu erkennen. Beim zweiten Patienten ließ sich vor allem im Unterarmbereich eine große Anzahl atrophischer Fasergruppen nachweisen, wobei der Durchmesser in Abhängigkeit von der Dauer des atrophischen Prozesses z.T. beträchtlichen Schwankungen unterworfen war. Ansonsten fanden sich nur unspezifische myopathische Reaktionen mit einer Vermehrung zentralständiger Kerne. Degenerative Faserveränderungen wurden nicht angetroffen. Insbesondere fehlten Ringbinden und sog. sarkoplasmatische Massen, wie sie beispielsweise bei der myotonen Dystrophie angetroffen wurden.

Auch die von PALAO und GARCIA (1977) untersuchten Patienten wiesen eine ähnliche neurologische Symptomatik auf. Die Erkrankung begann in beiden Fällen mit einer langsam zunehmenden distal betonten Erschwerung der Dekontraktion nach einer kräftigen willkürlichen Muskelanspannung. Bei beiden Patienten bestand auch eine starke Hyperhidosis an Händen und Füßen. Die Muskulatur zeigte ausgeprägte Atrophien, die über das bei Inaktivität durch Immobilisation bekannte Ausmaß weit hinausgingen.Bei einem Patienten hatten die distalen Gliedmaßenmuskeln bereits drei Jahre

nach Krankheitsbeginn deutlich an Umfang abgenommen. Die Fußhebermuskulatur war zu diesem Zeitpunkt schon so stark betroffen, daß der Fuß nur noch mit Mühe dorsalflektiert werden konnte. Gegenüber den seitengleich auslösbaren Armeigenreflexen waren die Achillessehnenreflexe beidseits deutlich abgeschwächt.

Elektromyographisch fanden sich zwar nach Ansicht der Untersucher charakteristische myotone Entladungssalven mit der regelmäßigen Frequenz- und Amplitudenmodulation, durch Beklopfen der entsprechenden Muskelabschnitte ließ sich jedoch keine echte myotonische Reaktion auslösen.

Diphenylhydantoin und Carbamazepin hatten einen deutlich vermindernden Effekt auf die Spontanaktivität. Unter einer peripheren Nervenblockade oder einer Allgemeinnarkose liefen dagegen die Spontanentladungen unverändert weiter. Erst nach Blockierung der neuromuskulären Endplatte durch Succinylcholin oder Gallamin war keine EMG-Aktivität mehr nachzuweisen.

NEHLIL . Mitarb. (1975) hatten eine Patientin mit einem der Neuromyotonie ähnlichen Syndrom beschrieben. Auch in diesem Falle zeigten die hauptsächlich betroffenen Muskelpartien das charakteristische feine Undulieren ihrer Oberfläche. Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stand eine starke generalisierte Hyperhidrosis, die sich weder durch cholinergisch noch durch anticholinergisch wirkende Pharmaka beeinflussen ließ. Nur durch eine chirurgische Intervention konnte eine Invalidisierung der erst 17jährigen Patientin verhindert werden.

Die Bewegungsbehinderung machte sich vor allem an den Händen bemerkbar und trat überwiegend nach feinmotorischen Bewegungen auf. Es handelte sich hierbei nicht um eine echte myotonische Reaktion, da die durch die Willkürinnervation provozierten Muskelkrämpfe elektromyographisch stumm waren und sich nach Innervationsende sofort wieder gelöst hatten. In Übereinstimmung mit dieser klinischen Beobachtung konnte das elektromyographische Korrelat der verlangsamten Dekontraktion, die Nachaktivität, von keinem der betroffenen Muskeln abgeleitet werden. Durch Abkühlung ließen sich die Muskelverkrampfungen nicht verstärken.

Im Gegensatz zu dem von GAMSTORP und WOHLFAHRT (1959) beschriebenen Krankheitsbild, bei dem bisher ausschließlich distalbetonte Muskelatrophien beobachtet wurden, hatte sich im vorliegenden Fall eine ungewöhnlich starke Atrophie der Schultergürtelmuskulatur mit resultierender Scapula alata entwickelt.
Eine Störung im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne einer insuffizienten Oxidation dieser Substrate konnte ausgeschlossen werden, da nach suprasystolischer Stauung der Blutzufuhr am Oberarm im Venenblut des arbeitenden Muskels kein pathologisch erhöhter Pyruvat- und Laktatspiegel nachzuweisen war. Eine Behandlung mit dem bei der Neuromyotonie prompt wirksamen Carbamazepin führte zu keiner wesentlichen Besserung der klinischen Symptomatik. Über die therapeutische Anwendung von Diphenylhydantoin wird leider nichts ausgesagt.

Von besonderem Interesse sind die Beobachtungen von WAERNESS (1974) über einen Patienten mit einer "paraneoplastischen Neuromyotonie". Dieses erst seit wenigen Jahren bekannt gewordene Krankheitsbild mit einem Bronchialkarzinom gleicht in einigen Punkten der klassischen Neuromyotonie.

Die ersten Krankheitssymptome machten sich im Bereich der unteren Extremitäten in Form eines Verkrampfungsgefühls bemerkbar. Bereits drei Jahre nach Beginn der Erkrankung fiel ein steifes und behindertes, verlangsamtes Gangbild auf. Die Nacken-, Lenden-, Hüft- und Wadenmuskeln fühlten sich ungewöhnlich fest an, bei der Prüfung der aktiven Beweglichkeit war jedoch keine abnorme Kraftminderung zu objektivieren. Auch bei diesem Patienten zeigten die betroffenen Muskelpartien ein feines unregelmäßiges Faszikulieren ihrer Oberfläche mit meist deutlich erkennbaren Muskelwogen. Ebenso ließ sich durch Perkussion der Muskeln keine myotone Dellenbildung auslösen. Im Gegensatz zur Neuromyotonie trat jedoch nach einem kräftigen Händedruck sofort wieder eine vollständige Muskelrelaxierung ein.

Die registrierten elektromyographischen Kurven könnten auch von einem Neuromyotoniekranken stammen. Neben einer ständigen Aktivität motorischer Einheiten waren immer wieder periodische Gruppenentladungen gleichgeformter Einzelpotentiale zu erkennen, ähnlich den Doublets, Triplets und Multiplets bei einer Neuromyotonie. Des weiteren ließen sich auch Potentialserien mit einer Frequenz von 100-300/sec nachweisen. Bei diesen hochfrequenten Entladungssalven handelte es sich jedoch nicht um echte myotonische Ausbrüche.

Während einer maximalen Willkürinnervation war die Zahl der aktivierten motorischen Einheiten nicht vermindert. Danach setzte die vorher bestehende Spontanaktivität sofort wieder ein. In Übereinstimmung mit den Befunden von MERTENS und ZSCHOCKE (1965) bestand ein Teil dieser Aktivität aus relativ schmalen Potentialen, die von einzelnen Muskelfasern ausgehen.

Die muskelbioptische Untersuchung erbrachte einen unspezifischen Befund mit perivaskulären lymphozytären Infiltrationen. Atrophische und degenerative Faserveränderungen waren nicht zu erkennen.

Bei den Sensibilitätsprüfung gab der Patient eine leichte distalbetonte Abschwächung der Schmerz- und Berührungsempfindung an. Die Patellarsehnenreflexe waren beidseits deutlich abgeschwächt, die Achillessehnenreflexe ließen sich nicht mehr auslösen. Die motorische Leitgeschwindigkeit des rechten N. peroneus superficialis war deutlich verlangsamt. Diese Untersuchungsergebnisse erinnern an die von RICKER u. Mitarb. (1970) beschriebene Patientin, bei der sich eine Polyneuropathie entwickelt hatte und gleichzeitig Symptome eines Stiff-man-Syndroms aufgetreten waren.

Diphenylhydantoin und Carbamazepin in der bei der Neuromyotonie üblichen Dosierung bewirkten keine nennenswerte Lockerung der verkrampften Muskulatur. Erst durch die perkutane Bestrahlung des Bronchialkarzinoms unter Hochvoltbedingungen ließ sich die klinische Symptomatik günstig beeinflussen. Bereits nach einem halben Jahr hatte die Muskelsteifigkeit merklich nachgelassen; gleichzeitig war im Röntgenbild eine deutliche Rückbildungstendenz nachweisbar. Trotz dieser sowohl klinisch als auch röntgenologisch erkennbaren Remission konnten jedoch nach wie vor diesselben Elektromyographiebefunde erhoben werden.

Im ganzen gesehen ist dieser Krankheitsfall nicht in das von ISAACS und MERTENS beschriebene Neuromyotonie-Syndrom einzuordnen, da nicht alle diagnostischen Kriterien erfüllt sind.

Da sich jedoch die Syntropie von Bronchialkarzinom und Neuromyotonie bislang nur in dieser Studie zweifelsfrei erhärten ließ, wäre es zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch etwas verfrüht, dieses Krankheitsbild als eine eigenständige paraneoplastische Manifestationsform aufzufassen.

Noch schwieriger läßt sich der von WALSH (1974) mitgeteilte Fall einer "karzinomatösen Neuromyotonie" diagnostisch zuordnen.

Bei einer 48jährigen starken Raucherin hatte sich im Laufe eines Jahres eine in den Beinen beginnende generalisierende Muskelsteifigkeit entwikkelt.
Bei der Aufnahmeuntersuchung 1 1/2 Jahre nach Erkrankungsbeginn war die Patientin zeitlich und örtlich nicht orientiert. Ihre mnestischen Funktionen waren bereits erheblich gestört. Gröbere Hinweise auf einen hirnorganischen Abbau fanden sich jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht.

Jede willkürliche Bewegung löste - ähnlich wie bei der Neuromyotonie - anhaltende tonische Muskelverkrampfungen aus, die die Patientin vor allem beim Gehen stark behinderten. Im weiteren Krankheitsverlauf beeindruckte ihr vorsichtiges, schwerfälliges und steifbeiniges Gangbild. Sie konnte sich nur noch mit kleinen Schritten fortbewegen, da sie bei einer stärkeren willkürlichen Beanspruchung ihrer Beinmuskeln schon öfters gestolpert oder gestürzt war.

Gegenüber den symmetrisch auslösbaren Armeigenreflexen waren die Muskeleigenreflexe im Bereich der unteren Extremitäten nicht mehr zu erhalten. An den Fingerspitzen ließ sich keine Störung der 2-Punkte-Diskrimination nachweisen, während die Raumschwelle an den Händen und Füßen deutlich erhoht war.

Im Elektromyogramm bestand keine dem Ausmaß der Muskelsteifigkeit entsprechende elektrische Aktivität. Ebenso ergab sich bei der Beurteilung des Muskelstatus eine z.T. erhebliche Diskrepanz zwischen subjektiv erlebter Steifigkeit und objektiv zu beobachtender Zunahme des Muskeltonus, so daß in diesem Falle möglicherweise auch psychogene Faktoren eine Rolle gespielt haben könnten.
Während maximaler Willkürinnervation erreichte die resultierende Aktivität motorischer Einheiten einen normal hohen Interferenzgrad und überdauerte das Innervationsende noch um mehrere Sekunden. Nach Nadelbewegungen konnten kurzdauernde, hochfrequente Potentialserien (100-300/sec) beobachtet werden, die sich jedoch eindeutig von echten myotonen Entladungssalven differenzieren ließen. Nach Perkussion der entsprechenden Muskelabschnitte erfolgten keinerlei abnorme Reaktionen.

Nach Leitungsanästhesie des N. ulnaris am Ellenbogen kam es bei Ableitung vom M. abductor digiti minimi zum allmählichen Sistieren der repetitiven Entladungen. Bei klinisch kompletter Parese trat im Elektromyogramm elektrische Stille ein. Die durch eine supramaximale Reizung des N. ulnaris provozierbaren Nachentladungen konnten nun ebenfalls nicht mehr nachgewiesen werden. Die Amplitude des Antwortpotentials wurde durch die periphere Nervenblockade nicht beeinflußt.

Im Röntgenbild des Thorax stellten sich im linken Hilusbereich und im vorderen Mediastinum tumorverdächtige Strukturen dar. Gleichzeitig waren die hilusnahen Lymphknoten vergrößert. Obwohl sich dieser Befund durch zytologische und endoskopische Methoden nicht weiter abklären ließ, muß man wohl aufgrund des subakuten Krankheitsverlaufes und einiger anamnestischer Angaben (starker Nikotinabusus, Husten, Gewichtsverlust von 6 kg in 6 Monaten) annehmen, daß es sich um ein Bronchialkarzinom gehandelt hat.

Eine Behandlung mit Diphenylhydantoin (3oo mg tgl.) führte zu einer wesentlichen funktionellen Besserung. Bereits nach zwei Wochen konnte die Patientin wieder annähernd normal gehen. Auch das Elektromyogramm hatte sich nach Gabe von Phenytoin weitgehend normalisiert.
Während sich die neurologische Symptomatik durch diese symptomatische Dauertherapie günstig beeinflussen ließ, konnte eine weitere Progression des zugrunde liegenden Tumors nicht verhindert werden. In psychischer Hinsicht trat bis zum Tode der Patientin noch eine zusätzliche Verschlechterung ein.

10. Therapie

Bei über der Hälfte der bisher beschriebenen Patienten mit Neuromyotonie gelang es, die Dauerverkrampfung der Muskulatur mit 200-500 mg Diphenylhydantoin (Zentropil^{R}) tgl. weitgehend zu beseitigen. Nur in zwei Fällen benötigte man dazu höhere Dosen von 1g/Tag und darüber (44,111a).

Unter einer ständigen Behandlung mit diesem Medikament hatte sich der abnorm erhöhte Muskelruhetonus spätestens nach einem halben Jahr fast vollständig normalisiert. Am günstigsten waren die Ergebnisse bei Patienten in einem noch relativ frühen Stadium, wo das Vollbild der Erkrankung noch nicht erreicht war. In einigen Fällen trat schon nach wenigen Stunden (78) oder Tagen (18,20,41a,41b,41c,41d,114) eine beträchtliche Muskelrelaxierung ein, so daß nun die Muskeln passiven Bewegungen keinen erhöhten Dehnungswiderstand mehr entgegensetzten.

Nach einer kräftigen Willkürinnervation war die Dekontraktion der angespannten Muskeln entweder überhaupt nicht mehr oder nur noch geringgradig verzögert. Gehen und Treppensteigen bereiteten jetzt keine großen Schwierigkeiten mehr und auch feinmotorische Bewegungen konnten jetzt wieder mühelos ausgeführt werden. Der Grundumsatz lag nun im Normbereich, ebenso traten auch keine Schweißausbrüche mehr auf.

Nur wenige dieser 24 Patienten, die auf Diphenylhydantoin gut ansprachen, wurden jedoch ganz symptomfrei (18,42a,42b). Das Muskelfaszikulieren konnte beispielsweise auch noch einige Monate oder Jahre nach Therapiebeginn beobachtet werden (25,41d,65b,84). Besonders die am stärksten und frühesten betroffenen distalen Extremitätenmuskeln waren auch noch nach der Phenytoinmedikation mehr oder weniger stark verkrampft, wenn sich in diesen Bezirken ausgeprägte irreversible Kontrakturen entwickelt hatten (39, 65b).
Bei den meisten Patienten kam es jedoch zu einer solch eindrucksvollen Besserung, daß sie sich durch diese Restsymptomatik in ihrem Bewegungsspielraum nicht mehr wesentlich beeinträchtigt fühlten. Nicht selten konnten sie wenige Monate oder Jahre nach Therapiebeginn ein normales Leben führen und wieder ihre frühere Arbeit aufnehmen.

Bei einer anderen Gruppe von Patienten mit Neuromyotonie ließ sich jedoch das klinische Bild der Erkrankung nicht so günstig beeinflussen. Es handelt sich dabei fast durchweg um nicht adäquat behandelte, vor der Behandlung schon viele Jahre kranke oder erst zu kurz behandelte Patienten.

In dem von HUGHES und MATTHEWS (1969) mitgeteilten Krankheitsfall kam es beispielsweise nur zu einer mäßigen Besserung, da die Phenytointherapie erst 26 Jahre nach Auftreten der Erstmanifestationen eingeleitet wurde.

Bei einer anderen Patientin wurde die während des stationären Aufenthalts erfolgreich durchgeführte Behandlung mit Phenytoin und Carbamazepin vom Hausarzt vorzeitig unterbrochen, so daß sich ein paar Tage nach Absetzen der Medikamente der Ausgangszustand wieder eingestellt hatte. Trotz sofortiger erneuter Einleitung der in der Klinik erprobten Kombinationstherapie ließ sich jedoch der vor der akuten Exazerbation der klinischen Symptomatik erzielte Behandlungserfolg nicht mehr aufrechterhalten (119).

Bei fünf Patienten mit Neuromyotonie hatte eine Phenytointherapie eindeutig versagt (7,9,69,99,111b).

Carbamazepin (Tegretal^{R}) wurde von MERTENS und ZSCHOCKE (1965) erstmals zur Behandlung der Neuromyotonie eingesetzt. Manchmal lassen sich mit diesem auch bei der Trigeminusneuralgie wirksamen Medikament sogar bessere Therapieerfolge erzielen als mit Phenytoin.

Bei fünf Patienten führte bereits eine Behandlung mit 300-600 mg Carbamazepin tgl. zu einer eindrucksvollen Besserung des klinischen Bildes, so daß auf eine Kombination mit Phenytoin verzichtet werden konnte (6, 12b,24,70,84). In dem von NEGRI u. Mitarb. (1977) mitgeteilten Fall kam es sogar zu völliger Symptomfreiheit. Bei dem von BADY u. Mitarb. (1969) untersuchten 11jährigen Mädchen war die Postaktivierungsmyotonie bereits drei Stunden nach Einnahme der ersten Tablette (200 mg) vollständig verschwunden. Zwei Patienten konnten sogar wieder Sport treiben (6,24).

In einigen Fällen war das Carbamazepin dem Phenytoin sogar überlegen. So ließen sich bei vier Patienten die andauernden Muskelverkrampfungen nur durch dieses Medikament (400-800 mg/Tag) günstig beeinflussen, während nach Gabe von Phenytoin keine merkliche Besserung eingetreten war (9,69, 99,111b).

Bei neun Patienten gelang es, durch eine kombinierte Verabreichung von Phenytoin und Carbamazepin einen besseren Behandlungserfolg zu erreichen als durch die Monotherapie (14,18,41a,41b,41c,41d,48,50,119). Gleichzeitig konnte nach zusätzlicher Gabe von Carbamazepin die täglich benötigte Menge an Phenytoin mindestens um ein Viertel reduziert werden, ohne daß die früheren Symptome wieder auftraten. In solchen Fällen wurde deshalb übereinstimmend eine Kombinationstherapie empfohlen.

Bei allen mit Phenytoin oder Carbamazepin behandelten Patienten flackerten die Krankheitssymptome nach Reduktion der Dosis oder völligem Absetzen des Medikaments wieder auf. In den von MERTENS und ZSCHOCKE (1965) mitgeteilten Fällen kehrten die neuromyotonen Funktionsstörungen bereits nach einigen wenigen Stunden wieder zurück (65a,65b,65c).

Die meisten Autoren überblickten einen Beobachtungszeitraum von 2 bis 5 Jahren. ISAACS konnte seine beiden Patienten sogar 14 Jahre nach Erkrankungsbeginn nochmals untersuchen. Die Symptome hatten sich weitgehend zurückgebildet. Selbst die distalen Extremitätenabschnitte ließen sich nun wieder ganz normal bewegen. Einige Jahre nach Therapiebeginn war mit geringeren Phenytoindosen derselbe Behandlungserfolg zu erzielen. In einem der beiden Fälle konnte das Phenytoin sogar vollständig abgesetzt werden, ohne daß sich das klinische und elektromyographische Bild wieder verschlechtert hatte.

Bei insgesamt 20 Patienten mit Neuromyotonie konnte der gute Behandlungserfolg auch durch eine elektromyographische Untersuchung objektiviert werden. Bei der Hälfte der in der Remissionsphase elektromyographisch untersuchten Patienten kam es zu einer beträchtlichen Verringerung der pathologischen Daueraktivität. Die Mehrfachentladungen traten jetzt nur noch vereinzelt auf und es konnte nun auch über einen längeren Zeitraum hinweg elektrische Stille registriert werden (20,44,48,53,69,70,78,86, 89,119).

In sechs Fällen hatte sich das Elektromyogramm bereits wenige Wochen (42a, 42b,48,50,111a) oder Monate (58a,59,86) später weitgehend normalisiert. Bei drei anderen Patienten ließ sich die pathologische Spontanaktivität sogar schon einige Stunden (6,70) oder wenige Tage (18) nach Beginn der Phenytoin- bzw. Carbamazepinmedikation nicht mehr ableiten. Auch die Mitinnervation des Antagonisten während alternierender Beuge- und Streckbewegungen des jeweiligen Antagonisten war zu diesem Zeitpunkt bereits völlig verschwunden (6,18).

Unter den weiteren therapeutischen Maßnahmen ist eine krankengymnastische Übungsbehandlung zur Vermeidung von irreversiblen Gelenkkontrakturen von Bedeutung, um noch reversiblen Beugekontrakturen entgegenzuwirken.

V. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Obwohl die geschilderte klinische Symptomatik bei beiden Erkrankungen im großen und ganzen recht charakteristisch ist, erweist sich die klinische Diagnose manchmal als außerordentlich schwierig. Vor allem beim Stiff-man-Syndrom kann ein sehr wechselhaftes klinisches Bild resultieren, so daß das Krankheitsbild einer Reihe anderer neurologischer Erkrankungen ähnelt; zusammen mit der Seltenheit des Auftretens erklärt dies die relativ hohe Rate der Fehldiagnosen: bei 15 Patienten wurde nach unserer Kenntnis die Diagnose "Stiff-man-Syndrom" gestellt, obwohl sie offenbar nicht das typische klinische und elektromyographische Bild eines Stiff-man-Syndroms boten.

1. Myositis fibrosa generalisata

WHALEN u. Mitarb. (1959) sowie HUHNSTOCK u. Mitarb. (1961) beschrieben zwei Patienten mit einem Krankheitsbild, das wegen seines ähnlichen klinischen Bildes mit progredienter Verhärtung und Versteifung der Rumpf- und proximalen Extremitätenmuskeln als Stiff-man-Syndrom angesehen wurde. Es handelt sich um eine Myositis fibrosa generalisata, die sich durch Muskelhistologie und Elektromyographie gut vom Stiff-man-Syndrom abgrenzen läßt, ebenso wie der von RICKER u. Mitarb. (1970) mitgeteilte Fall.

Bei allen drei Patienten hatte die Muskelsteifheit im Nackenbereich begonnen und sich dann schleichend progredient auf die Schultern, den Rumpf und die Extremitäten ausgebreitet. Muskelspasmen traten weder spontan auf noch ließen sie sich durch sensorische Reize oder emotionelle Einflüsse provozieren.
Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stand eine andauernde hochgradige Verhärtung und Versteifung der Rumpf- und proximalen Extremitätenmuskulatur, die im Schlaf und in tiefer Narkose unverändert bestehen blieb. Auch durch Curare oder Succinylcholin ließ sich die brettharte Verspannung der Muskulatur nicht wirkungsvoll beeinflussen, obwohl so hohe Dosen verabreicht wurden, daß bereits eine Atemlähmung eingetreten war.
Die Beweglichkeit im Nacken- und Schultergürtelbereich war besonders stark eingeschränkt. Infolge einer Verkürzung der Nackenmuskulatur war der Kopf ständig retroflektiert und konnte weder durch aktive Kontraktion der Beugemuskeln noch durch passive Bewegungen in die normale Mittelstellung gebracht werden.
Bei einem Patienten fiel auch eine Druckschmerzhaftigkeit der betroffenen Muskelpartien auf (117). Bei körperlicher Belastung traten nach einiger Zeit in den Armen und Beinen schmerzhafte Muskelverkrampfungen auf. Die Muskeln wurden dabei extrem hart. Durch die gleichzeitig sich entwickelnde Kraftlosigkeit mußten die Patienten jedesmal eine kurze Ruhepause einlegen. Schon nach wenigen Minuten war jedoch die Verkrampfung wieder deutlich abgeklungen. In zwei Fällen machte sich diese vorübergehende Schwäche vor allem im Bereich der kleinen Handmuskeln bemerkbar (83,117).

Zusätzlich zeigte bei diesen Patienten auch das Elektromyogramm einige Besonderheiten, die sich mit der Diagnose eines Stiff-man-Syndroms nicht vereinbaren lassen. So konnte man von den betroffenen Muskelpartien keine ständige Aktivität motorischer Einheiten ableiten, die Muskelverkrampfungen waren elektromyographisch stumm.

Bei dem Patienten von HUHNSTOCK u. Mitarb. (1961) war der myogene Prozeß offenbar schon so weit fortgeschritten, daß kein volles Interferenzmuster mehr registriert werden konnte. In dem von RICKER u. Mitarb. (1970) mitgeteilten Fall erreichte dagegen das Aktivitätsmuster bei maximaler Willkürinnervation noch einen normal hohen Interferenzgrad. Darüber hinaus konnten RICKER u. Mitarb. (1970) durch eine Antagonistenuntersuchung nachweisen, daß bei ihrem Patienten die Mechanismen der reziproken Innervation nicht gestört waren. Während aktiver und passiver Beuge- und Streckbewegungen der Arme im Ellenbogengelenk ließ sich in der Antagonistenphase keine pathologische Überdauerungs- und Zwischenaktivität registrieren. Auch fehlte der Überdauerungseffekt, wenn ein kräftig angespannter Muskel plötzlich entspannt wurde.

Bei den Patienten von WHALEN u. Mitarb. (1959) sowie RICKER u. Mitarb. (1970) war das histologische Bild durch einen ausgedehnten fibrosierenden Prozeß mit einer fast vollständigen Zerstörung des Muskelparenchyms gekennzeichnet. Zwischen den eingesproßten Bindegewebszügen waren stellenweise hochgradig atrophische Fasern zu erkennen. Vereinzelt wurden auch kleine Gruppen atrophischer Fasern angetroffen. Als unspezifische Reaktion im Bereich des Gefäßbindegewebsapparates fanden sich manchmal auch kleine perivaskuläre Rundzellinfiltrationen.
Bei dem Patienten von HUHNSTOCK u. Mitarb. (1961) zeigte die Biopsie aus der verhärteten Nackenmuskulatur keine wesentlichen pathologischen Veränderungen. Die histologisch faßbaren Strukturanomalien beschränkten sich auf eine leichte Homogenisierung der Muskelfasern. Insbesondere ließen sich keine entzündlichen Infiltrationen nachweisen. RICKER u. Mitarb. (1970) vermuten, daß die Muskelbiopsie aus den mehr oberflächlich gelegenen Gewebsschichten entommen wurde, die bei der Myositis fibrosa generalisata erfahrungsgemäß nicht immer pathologisch verändert sind.

Unklar ist, ob auch der von SIEGLER (1960) mitgeteilte Fall eines "Stiff-man-Syndroms" als Myositis fibrosa generalisata angesehen werden kann. Im Vordergrund der klinischen Symptomstik standen starke Spasmen der quergestreiften Muskulatur des oberen Ösophagusdrittels, die im Röntgenbild einen neoplastischen Prozeß vortäuschten. Bei der Sektion fand sich in den verhärteten Muskeln ein ausgeprägter fibrosierender Prozeß mit einer fast vollständigen Verdrängung der Muskelfasern. Das klinische Bild der Erkrankung erscheint uns nur unzureichend beschrieben, so daß anhand der mitgeteilten Befunde auch retrospektiv keine exakte Diagnose mehr gestellt werden kann.

SEITZ (1958), von Siegler als deutscher Erstbeschreiber des Stiff-man-Syndroms bezeichnet, untersuchte ein 12jähriges Mädchen mit einer allmählich zunehmenden Versteifung und Atrophie (!) der Nacken-, Schulter-, Rücken- und Unterschenkelmuskeln. Die Muskeln waren nicht druckschmerzhaft und fühlten sich normal an. Die Muskelhistologie zeigte das Bild einer primären Myopathie mit pathologisch vermehrten Kalibervariationen und einer Abrundung

der Muskelfasern im Querschnitt. Als weitere myopathische Phänomene fanden sich herdförmig vermehrte Sarkolemmkerne sowie eine Erhöhung zentralständiger Kerne. Häufig waren auch degenerative Faserveränderungen zu erkennen. Im Gegensatz zu den von WHALEN u. Mitarb. (1959), RICKER u. Mitarb. (1970), SIEGLER (1960) sowie KUGELMASS (1961) beschriebenen Patienten fehlten interstitielle Umbauvorgänge und entzündliche Infiltrationen.

Elektromyographisch fand sich ein Myopathiebild mit verkürzten, polyphasischen und amplitudenverminderten Muskelaktionspotentialen. Außerdem ließ sich von den betroffenen Muskeln eine Spontanaktivität in Form von positiven scharfen Wellen und Fibrillationspotentialen ableiten. Manchmal traten auch pseudomyotone Entladungsserien auf, die später (1970) auf einen neurogenen Ursprung zurückgeführt wurden.

MERTENS und RICKER (1968) konnten bei einer Kontrolluntersuchung nach neun Jahren keine weitere Verschlechterung der klinischen Symptomatik feststellen.

Auch der von KUGELMASS (1961) beschriebene Patient war wohl mit Sicherheit nicht an einem Stiff-man-Syndrom erkrankt. Bei dem 11jährigen Jungen entwikkelte sich schleichend progredient eine extrem starke brettharte Verspannung und Verhärtung der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur. Zusätzlich traten wiederholt schwere Attacken mit Muskelkrämpfen auf, die sich sukzessive auf die gesamte quergestreifte Muskulatur ausbreiteten und dabei dem Patienten so starke Schmerzen bereiteten, daß er laut aufschrie. Lediglich die Gesichtsregion blieb verschont. Während des Schlafes konnte man eine beträchtliche Entspannung der betroffenen Muskelpartien beobachten.
Die Muskelhistologie zeigte einen bindegewebigen Umbau im Bereich des Interstitiums zusammen mit entzündlichen Infiltrationen - ein Bild, das auch bei der Myositis fibrosa generalisata angetroffen wird. Perivaskuläre Rundzellinfiltrationen waren allerdings nicht vorhanden. Weiterhin ließ sich stellenweise eine Vermehrung der Sarkolemmkerne nachweisen, was wohl als eine unspezifische myopathische Begleitreaktion aufgefaßt werden kann. Nicht selten waren auch hyaline Faserdegenerationen nachweisbar.
Der Autor postuliert eine Stoffwechselstörung, da der Anstieg der Transaminasen und der Mukopolysaccharide im Serum offenbar streng mit der plötzlich auftretenden Zunahme der Muskelverspannungen korrelierte. Im Urin fanden sich außerdem reduzierende Substanzen und eine vermehrte Kreatin- bei verminderter Kreatininausscheidung. Während des Glukosetoleranztests kam es zu einem pathologischen Anstieg des anorganischen Serumphosphats.

Der von ORNSTEEN (1935) mitgeteilte Fall einer "chronischen generalisierten Fibromyositis" gleicht noch am ehesten einem Stiff-man-Syndrom. ORNSTEEN wird deshalb von WHALEN u. Mitarb. (1959) sowie KUGELMASS (1961) als Erstbeschreiber des Stiff-man-Syndroms bezeichnet.
Ein 42jähriger Patient litt unter einer chronisch fortschreitenden Versteifung und Verhärtung der Rumpf- und proximalen Extremitätenmuskulatur mit überlagernden heftigen Muskelspasmen. Im histologischen Bild waren schwere degenerative Faserveränderungen mit einer Vermehrung der Sarkolemmkerne zu erkennen. Entzündliche Veränderungen ließen sich nicht nachweisen. Da zu dieser Zeit noch keine elektromyographische Untersuchung möglich war, kann dieser Fall anhand der mitgeteilten Befunde diagnostisch nicht genau zugeordnet werden.

2. Subakute Enzephalomyelitis

Enzephalomyelitische Entmarkungsvorgänge in Hirnstamm und Rückenmark können manchmal ein Krankheitsbild verursachen, das offenbar je nach Lokalisation der Entmarkungsherde mehr oder weniger deutlich an ein Stiff-man-Syndrom erinnert (KASPEREK und ZEBROWSKI 1971, LHERMITTE u. Mitarb. 1973, WHITELEY u. Mitarb. 1976).

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stand eine andauernde starke Muskelrigidität, die ziemlich rasch im Bereich der oberen und unteren Extremitäten manifest wurde und hier auch im weiteren Krankheitsverlauf am stärksten ausgeprägt war. Es fiel eine ausgesprochen starre Körperhaltung auf. Die Muskelversteifung war so stark, daß sie auch durch kräftige Anspannung des jeweiligen Antagonisten nicht überwunden werden konnte. Schon bei entspanntem Liegen waren die Muskeln fühlbar verhärtet.
Bei zwei Patienten bestand eine Prädilektionsstellung mit Adduktion im Schultergelenk, Beugung der Unterarme und Streckung der Beine in Hüft- und Kniegelenk. Durch aktive und passive Bewegungen sowie durch sensorische und emotionelle Stimuli ließen sich äußerst schmerzhafte Muskelspasmen auslösen, die sich von der gereizten Körperregion aus auf die gesamte quergestreifte Muskulatur ausbreiteten. Es entstand dann ein der Enthirnungsstarre ähnliches Bild (51,54). Die Vigilanz war allerdings bei keinem der drei Patienten herabgesetzt. In einem Fall traten solche Attacken auch spontan auf (54).
Die Bauchdeckenmuskulatur war bretthart verspannt, bei einem Patienten hatte sich auch die facialisinnervierte Gesichtsmuskulatur stark verkrampft (51).

Die Muskeleigenreflexe waren sehr lebhaft und seitengleich auslösbar (54, 118). Pathologische Reflexe und unerschöpfliche Kloni fehlten. Bei passiver Bewegung der Extremitäten war ein plastischer Dehnungswiderstand spürbar. Ein Zahnrad- bzw. Taschenmesserphänomen ließ sich jedoch nicht nachweisen.
Bei allen drei Patienten fielen auch Hirnnervenausfälle auf. Am häufigsten schienen die Kerngebiete des N. oculomotorius und des N. abducens betroffen zu sein. Sensible Ausfallserscheinungen im distalen Extremitätenbereich waren in zwei Fällen zu objektivieren (51,54).

Im weiteren Verlauf können sich bei dieser Erkrankung offenbar auch schlaffe Paresen entwickeln, wenn im Rahmen des entzündlichen Prozesses auch die Ganglienzellen der Vorderhörner befallen werden.

So fanden sich bei dem von LHERMITTE u. Mitarb. (1973) beschriebenen Patienten Muskelatrophien und Faszikulationen im Bereich der oberen Extremitäten mit einer fast völligen Auslöschung der Muskeleigenreflexe.
In dem von KASPEREK und ZEBROWSKI (1971) mitgeteilten Fall trat einige Wochen vor dem Tod eine schlaffe Parese der Beinmuskulatur mit Areflexie auf.

Im Elektromyogramm zeigte sich bei entspanntem Liegen eine anhaltende Aktivität normal konfigurierter motorischer Einheiten, die sich durch aktive und passive Bewegungen sowie durch sensorische Reize noch beträchtlich verstärken ließ.

Eine Diazepam-Therapie führte zu keiner nennenswerten Besserung des Krankheitsbildes. Während die Spasmen manchmal nicht mehr so häufig aufzutreten schienen, blieb die Muskelrigidität unverändert bestehen. Bei einem Patienten ließ sich durch Baclofen die klinische Symptomatik besser beeinflussen.

Makroskopisch fanden sich bei allen drei Patienten keine wesentlichen pathologischen Veränderungen. Der Schwerpunkt der histologisch faßbaren Strukturanomalien lag in Hirnstamm und Rückenmark. Die perivaskulären Lymphozyteninfiltrationen, die Gliazellproliferation und die Ganglienzellschädigung überwogen im Cervikalmark, in der Medulla oblongata und der Pons. Im Bereich des Rückenmarks wurde ein diffuser Untergang von Ganglienzellen angetroffen mit besonderer Bevorzugung der Hinterhörner und der Clarkeschen Säule, die fast vollständig zerstört waren (51,118). Ausgeprägtere Läsionen der Vorderhörner waren hier nur vereinzelt vorhanden und beschränkten sich weitgehend auf die medialen Anteile. Bei dem von LHERMITTE u. Mitarb. (1973) untersuchten Patienten ließ sich dagegen eine stärkere Schädigung der cervikalen Vorderhornganglienzellen nachweisen. Hier war offenbar durch den Ausfall einer größeren Zahl von Ganglienzellen das zweite motorische Neuron so stark in Mitleidenschaft gezogen, daß sich eine schlaffe Parese entwickelt hatte. Die nekrotischen Ganglienzellen wurden durch Leukozyten und wuchernde Gliazellen vom Rande her aufgelöst und schließlich durch Gliazellen völlig beseitigt.
Auch der Entmarkungsprozeß hatte sich nicht gleichmäßig auf die gesamte weiße Substanz ausgedehnt. Die Herde waren überwiegend in den Hintersträngen (51,54) und dem Tractus spinocerebellaris posterior (51,118) lokalisiert. Die kortikospinalen Bahnen blieben bei allen drei Patienten verschont. In den Entmarkungsherden ließ sich stellenweise eine ausgeprägte Proliferation der Mikroglia nachweisen, die in den Randgebieten der Herde manchmal deutlich als Gliawall in Erscheinung trat (118). Auf anderen Schnitten hatten faserbildende Astrozyten bereits den Parenchymdefekt ersetzt.

3. Lues cerebrospinalis

Auch eine Lues cerebrospinalis kann offenbar klinische Symptome hervorrufen, die an ein Stiff-man-Syndrom denken lassen.

HEITMANN (1968) beschrieb einen 49jährigen Patienten mit einer Lues cerebrospinalis, bei dem sich zusätzlich eine ausgeprägte Verhärtung der Rumpf- und proximalen Beinmuskulatur entwickelt hatte. Durch taktile Reize sowie durch aktive und passive Bewegungen ließen sich schmerzhafte generalisierte Muskelverkrampfungen auslösen, die von starkem Schwitzen begleitet waren. Trotz dieser teilweise recht ähnlichen Symptomatik kann das Krankheitsbild durch die typischen pathologischen Liquorbefunde und die positiven Luesreaktionen im Blutserum eindeutig vom Stiff-man-Syndrom abgegrenzt werden.
Im Gegensatz zu den bisher vorliegenden Mitteilungen über Fälle von klassischem Stiff-man-Syndrom blieb die abnorme Erhöhung des Muskelruhetonus im Schlaf und unter Narkose (Trapanal^{R}) bestehen. Durch kleine Dosen von Curare, die die Atemtätigkeit noch nicht behinderten, ließen sich die andauernden Muskelverspannungen nicht beeinflussen. Erst unter höheren Dosen trat eine vollständige Muskelrelaxierung ein. Diazepam führte zu keiner nachweisbaren Lockerung der Muskulatur.

4. Subakuter Tetanus

Die z.T. sehr intensiven schmerzhaften Muskelspasmen bei einer Tetanuserkrankung erinnern manchmal an das klinische Bild eines Stiff-man-Syndroms. Ein Trismus fehlt gewöhnlich beim Stiff-man-Syndrom. Die Gesichts- und Schlundmuskulatur ist nur ausnahmsweise beteiligt. Die Attacken setzen beim Stiff-man-Syndrom weniger abrupt ein und halten länger an als beim Tetanus. Auch nach dem Verlauf lassen sich beide Krankheitsbilder voneinander abgrenzen: selbst rezidivierende Tetanuserkrankungen heilen regelmäßig in wenigen Monaten (MERTENS), während das Stiff-man-Syndrom im allgemeinen einen chronisch-progredienten Verlauf hat. Eine wertvolle diagnostische Hilfe bietet das Elektromyogramm. Beim Stiff-man-Syndrom kann nach Auslösen eines Muskeleigenreflexes durch Perkussion (mechanisch) oder durch supramaximale Nervenreizung eine normale silent period gemessen werden, während diese Hemmphase beim Tetanus erheblich verkürzt ist oder ganz fehlt.

Berücksichtigt man diese Unterscheidungsmerkmale, so dürfen die von BOUCHIER (1959), BOWLER (1960) und McQUILLEN (1967) mitgeteilten Krankheitsfälle nicht dem Stiff-man-Syndrom zugeordnet werden.

Bei dem von BUOCHIER (1959) beschriebenen 24jährigen Patienten entwickelte sich vier Monate nach einer offenen Unterschenkelfraktur eine starke Muskelversteifung, die sich nach relativ kurzer Zeit auf den gesamten Körper ausgebreitet hatte. Bereits 10 Tage nach Krankheitsbeginn konnte ein Trismus beobachtet werden.

BOWLER (1960) berichtete über einen Fall von rezidivierendem Tetanus. Bei einem 7jährigen Chinesenjungen traten in einem Zeitraum von 1 1/2 Jahren drei Rezidive auf, die jedesmal einige Wochen dauerten. Bei diesem Patienten war ebenfalls schon frühzeitig ein Trismus vorhanden, der auch in den beschwerdefreien Intervallen nie ganz verschwunden war. Nach dem dritten Rezidiv hatten sich die verspannten Muskeln beträchtlich gelockert, auch die heftigen Muskelspasmen waren nach einiger Zeit nicht mehr vorhanden. Während eines einjährigen Beobachtungszeitraumes sah man keine erneute Verschlechterung mit Wiederauftreten der früheren Symptome.

In den von McQUILLEN und PELLEGRINO (1967) mitgeteilten Fällen von subakutem Tetanus trat innerhalb weniger Tage eine starke Muskelsteifheit im gesamten Rumpf- und Extremitätenbereich auf, wobei auch die Gesichtsmuskulatur nicht ausgespart blieb. Auch bei diesen zwei Patienten bestand bereits zu Beginn der Erkrankung ein Trismus. In beiden Fällen hatten sich die Symptome nach einem halben Jahr wieder vollständig zurückgebildet.

5. Komprimierende Rückenmarksprozesse

In dem von SIKES (1959) angeführten Fall eines "Stiff-man-Syndroms" fand sich bei der Sektion ein intraduraler extramedullärer Rückenmarkstumor zwischen Th 8 und Th 9, der sich klinisch an Pyramidenbahnzeichen und einer spastischen Paraplegie der Beine erkennen ließ. Zu Beginn der Erkrankung traten ruckartige "Spasmen" der Beinmuskulatur auf; zu diesem Zeitpunkt fiel bereits eine beträchtliche Tonuserhöhung der Hüftbeuger auf. Später kamen schwere Attacken mit einer in beiden Beinen beginnenden generalisierenden Muskelverkrampfung hinzu, die den Autor wohl an ein Stiff-man-Syndrom denken ließen. Dabei hätte es ihm aber auffallen müssen, daß sein Patient nicht unter den typischen überlagernden Muskelspasmen litt. Außerdem waren während dieser Attacken auch Myoklonien zu beobachten. Auch die charakteristischen neurologischen Ausfallserscheinungen schließen wohl mit Sicherheit ein Stiff-man-Syndrom aus.

Ebenso darf auch der von SUTTENFIELD (1964) mitgeteilte Fall einer langsam fortschreitenden beinbetonten Tetraspastik und einer chronischen Bandscheibenprotrusion nicht dem Stiff-man-Syndrom zugeordnet werden. Die Muskeleigenreflexe waren besonders im Bereich der Beine pathologisch gesteigert. Ebenso ließen sich auch die Sensibilitätsstörungen nicht mit der Diagnose eines Stiff-man-Syndroms vereinbaren.
Ein raumfordernder spinaler Prozeß konnte durch die Myelographie nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei der Darstellung des zervikalen Spinalkanals fand sich nämlich eine Einengung der Kontrastmittelsäule zwischen dem fünften und sechsten Halswirbelkörper; ein kompletter Kontrastmittelstop war jedoch nicht nachweisbar. Bei der Eröffnung des Spinalkanals entdeckte man mächtige Knochenspangen, die den Zwischenwirbelraum C5/6 überbrückten.Trotzdem führte eine Entlastungsoperation nicht zu dem erhofften Erfolg. Offenbar hatten die spondylotischen Randzacken das Rückenmark noch nicht besonders stark komprimiert, da auch nach großzügiger Laminektomie im Bereich C 5-7 keine wesentliche Besserung eingetreten war.
Erst nach einer Ausräumung des Bandscheibenraumes C 5/6 hatte vor allem die Spastizität der Beine deutlich nachgelassen. Die hyperaktiven Muskeleigenreflexe blieben allerdings bestehen.

6. Polyneuroradikulitis

RICKER u. Mitarb. (1970) weisen darauf hin, daß auch eine Polyneuropathie sehr selten ähnliche klinische Symptome verursachen kann.

Bei einer 49jährigen Patientin entwickelte sich innerhalb weniger Monate eine tonische Steifigkeit der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur mit überlagernden heftigen Muskelspasmen, wie sie auch beim Stiff-man-Syndrom beobachtet werden. Lediglich der linke Arm blieb ausgespart.
Ein halbes Jahr nach Beginn der Erkrankung war die Beinmuskulatur bereits so stark versteift, daß die Patientin nicht mehr ohne fremde Hilfe umhergehen konnte. Eine starke Geräuschempfindlichkeit und Schreckhaftigkeit mit Zunahme der Muskelverspannung bestand nicht.

Das Elektromyogramm zeigte in der Ruheableitung eine ständige Aktivität intakter motorischer Einheiten, die sich durch Willkürinnervation und passive Muskelverkürzung noch verstärken ließ. Wenn die Patientin versuchte, ihre Muskeln eine Zeitlang in einer bequemen Liegeposition optimal zu entspannen, so nahm die Daueraktivität im Elektromyogramm kontinuierlich ab.

Bei alternierendem aktivem Beugen und Strecken des rechten Fußes konnte man auch in der Antagonistenphase noch eine Aktivität nachweisen. Offenbar fehlte hier eine wirksame Antagonistenhemmung.
Bei repetitiver Reizung kam es zu keinem pathologischen Anstieg oder Abfall der Potentialamplituden. Denervierungszeichen oder ein myopathisches Aktivitätsmuster wurden vermißt.

Bei der klinisch-neurologischen Untersuchung fielen vor allem Sensibilitätsstörungen auf, die überwiegend distal lokalisiert waren: an Handflächen,Fußrücken und der Außenseite des linken Unterschenkels war die Berührungs- und Schmerzempfindung deutlich herabgesetzt (Hypästhesie, Hypalgesie).
Im Bereich der unteren Extremitäten ließen sich die Muskeleigenreflexe bereits einige Monate nach Erkrankungsbeginn nicht mehr auslösen, an den Armen waren die Reflexe dagegen auch zu einem späteren Zeitpunkt noch nicht erloschen.
Bei der Prüfung der passiven Beweglichkeit war der Ruhetonus der distalen Extremitätenmuskeln beträchtlich erhöht. Im Lumballiquor fand sich eine Erhöhung des Gesamteiweißes auf 50-70% bei normaler Zellzahl. Das histologische Bild war gekennzeichnet durch eine neurogene Atrophie im Sinne disseminiert im Muskelparenchym verstreuter atrophischer Fasern. Die Sarkolemmkerne waren stellenweise vermehrt und in langen Ketten angeordnet. Da außerdem die Werte der distalen motorischen Nervenleitgeschwindigkeit im Normbereich lagen, waren im vorliegenden Krankheitsbild offenbar die Nervenwurzeln bevorzugt befallen. So entschloß man sich nach umfangreichen Untersuchungen und sorgfältiger Prüfung aller differentialdiagnostischen Möglichkeiten zur Diagnose einer Polyneuroradikulitis.

7. Hyperthyreose

Nicht selten ist beim Stiff-man-Syndrom der Grundumsatz erhöht, was als Folge der erhöhten muskulären Aktivität angesehen werden kann. Gerade in diesen Fällen ist es erforderlich, im Rahmen der Routineuntersuchungen auch die Schilddrüsenfunktion zu überprüfen, da nur durch eine eingehende nuklearmedizinische Diagnostik (In-vitro-Tests, TRH-Test, Radiojod-Zweiphasen-Kurztest mit J-123, evtl. vor und unter Suppression mit Schilddrüsenhormonen, Schilddrüsen-Autoantikörperbestimmung) eine gleichzeitig bestehende Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow bzw. ein autonomes Schilddrüsenadenom mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

WERK u. Mitarb. (1961) konnten einen 44jährigen Patienten mit Hyperthyreose untersuchen, bei dem sich gleichzeitig eine langsam progrediente Versteifung der Nacken-, Rumpf- und proximalen Extremitätenmuskulatur entwickelt hatte. Vorzugslokalisation und Ausprägungsgrad entsprachen dem beim Stiff-man-Syndrom beobachteten Prädilektionstyp. Im Schlaf ließ die abnorme Tonuserhöhung der betroffenen Muskelpartien etwas nach. Unter Succinylcholinblockade und Spinalanästhesie trat eine vollständige Muskelrelaxierung ein. Auch im EMG war die pathologische "Spontanaktivität" vollständig verschwunden.

Die Muskeleigenreflexe waren allgemein lebhaft, jedoch nicht pathologisch gesteigert; insbesondere fanden sich keine unerschöpflichen Patellar- und Fußkloni.
Trotz der prominenten Muskelwülste hatte sich im Laufe der Hyperthyreose eine Atrophie der Schulter- und Beckengürtelmuskulatur entwickelt. Die dadurch verursachte Kraftminderung wurde durch die hochgradige generalisierte Verspannung der Skelettmuskulatur noch zusätzlich verstärkt, so daß das Bild einer "generalisierten Muskelschwäche" entstand.

Gleichzeitig litt der Patient unter schmerzhaften myoklonischen Zuckungen,die sowohl spontan auftraten als auch durch taktile Reize provoziert werden konnten. Diese Attacken mit "myoklonischen Spasmen", die mit heftigen Schweißausbrüchen, beträchtlichem Blutdruckanstieg und Tachykardie einhergingen, waren nach erfolgreicher Behandlung der Hyperthyreose fast vollständig verschwunden.

Die Neuromyotonie muß differentialdiagnostisch von einer anderen Erkrankung mit neurogener Übererregbarkeit, der chondrodystrophischen Myotonie (Schwartz-Jampel-Syndrom) abgegrenzt werden (1,2,19,40,63,91,107). Auch bei diesem Krankheitsbild stehen tonische Muskelverkrampfungen im Vordergrund der klinischen Symptomatik. Es handelt sich um eine der Neuromyotonie ähnliche Erkrankung, die jedoch zusätzlich durch Skelettanoalien und Minderwuchs charakterisiert ist und somit aufgrund dieser zusätzlichen Manifestationen nicht der Neuromyotonie zugeordnet werden darf.
Klinisch beeindruckt bei der chondrodystrophischen Myotonie eine andauernde Verspannung der Skelettmuskulatur, die sich gewöhnlich in den ersten beiden Lebensjahren manifestiert. Die Willkürbewegungen sind schon frühzeitig verlangsamt und zähflüssig. Die Kinder bieten deshalb häufig ein von der Norm abweichendes Bewegungsverhalten und fallen durch eine deutlich retardierte motorische Entwicklung auf. Die statomotorischen Funktionen werden meist bis zum Alter von ca. 8 Monaten noch altersentsprechend und normal erreicht (Kopfkontrolle, freies Sitzen), die Aufrichtung läuft jedoch bereits verzögert ab. Manchmal können die Kinder auch im 2. Lebensjahr noch nicht ohne fremde Unterstützung gehen. In deutlich ausgeprägten Fällen wird deshalb das Gehen auch in späteren Jahren nicht mehr erlernt. Unabhängig davon verläuft die geistige Entwicklung der Kinder meist normal.
Die facialisinnervierte Gesichtsmuskulatur kann offenbar so stark verspannt sein, daß das Gesicht der Betroffenen maskenhaft stark und die Mimik wenig moduliert wirkt. Auch die Gestik erscheint stark verlangsamt, da wegen der z.T. schon irreversiblen Kontrakturen nur noch ein minimaler Bewegungsspielraum erhalten bleibt. Besonders in den distalen Partien kommt es zu einer

relativ starken Fixierung der Extremitäten im Gelenkbereich mit der auch bei der Neuromyotonie beobachteten charakteristischen Prädilektionsstellung von Händen und Füßen. Dementsprechend ist bei passiver Bewegung der Extremitäten ein gleichmäßiger, meist stark erhöhter Dehnungswiderstand spürbar.

Nach einer kräftigen willkürlichen Muskelanspannung zeigen die Muskeln eine verlangsamte Dekontraktion, die sich durch wiederholte Bewegungsübungen weder bessert noch verschlechtert. Durch Beklopfen der Zunge oder des Daumenballens lassen sich fast immer pathologische Dellenbildungen auslösen. Kälte hat keinen Einfluß auf die tonischen Muskelverkrampfungen. Myokymie und Faszikulieren in den hauptsächlich betroffenen Muskelgebieten fehlen. Die befallenen Muskeln erscheinen deutlich hypertrophisch und fühlen sich ungewöhnlich fest an. Die grobe Kraft ist im allgemeinen nicht oder nur leicht vermindert.

In der Ruheableitung des Elektromyogramms findet sich eine ständige Aktivität motorischer Einheiten, die unter Spinalanästhesie und peripherer Nervenblockade unverändert bestehen bleibt und nicht einmal durch eine Vollnarkose zum Verschwinden gebracht werden kann. Erst nach Blockierung der neuromuskulären Überleitung mittels lokaler Curareapplikation kommt es bei Ableitung aus den paretischen Muskelbezirken zum allmählichen Sistieren der repetitiven hochfrequenten Entladungen bis zur elektrischen Stille. Nur in den von CADILHAC u. Mitarb. (1975) beschriebenen Fällen trat bisher auch spontan eine elektrische Stille im Elektromyogramm ein. Entsprechend der auch klinisch erkennbaren "Perkussionsmyotonie" ließ sich die pathologische Spontanaktivität durch mechanische Reize noch beträchtlich verstärken. Die dabei registrierten hochfrequenten Ppotentialserien können jedoch eindeutig von echten myotonen Entladungssalven differenziert werden, da die regelmäßige Zu- und Abnahme der Potentialamplituden und der Entladungsfrequenzen fehlt.

Im histologischen Bild finden sich lediglich unspezifische Veränderungen mit z.T. ausgeprägten Kalibervariationen, einer mehr oder weniger starken Vermehrung zentralständiger Kerne und einem leichten interstitiellen Umbau im Bereich des Endo- und Perimysiums. Meist sind neben einigen wenigen atrophischen Fasern auch deutlich hypertrophisch veränderte Bezirke zu erkennen, entsprechend den auch klinisch sichtbaren Muskelhypertrophien. Degenerative Faserveränderungen werden nur vereinzelt angetroffen.

Bis heute ist unbekannt, ob sich dieses progredient verlaufende Krankheitsbild auf medikamentösem Wege erfolgreich beeinflussen läßt. Nach den bisher mitgeteilten Erfahrungen existiert keine ausreichende und wirksame Behandlungsmöglichkeit. Aufgrund der vorliegenden kasuistischen Mitteilungen über Geschwistererkrankungen ist wohl ein autosomal-dominanter Erbgang anzunehmen. In der Anamnese der Eltern finden sich gewöhnlich keine Hinweise auf zurückliegende Muskel- oder Knochenerkrankungen.

Keine Schwierigkeiten ergeben sich in der Regel bei der Abgrenzung der Neuromyotonie von einer Tetanie, die ebenfalls mit einer abnormen Erregbarkeit des peripheren Nerven einhergeht. Bei der Neuromyotonie zeigt sich im Ischämietest nach initialer Verstärkung der pathologischen Spontanaktivität eine zunehmende Lichtung und Erniedrigung des Aktivitätsmusters bis hin zur elektrischen Stille; auch nach Beendigung der Ischämie sind noch innerhalb der nächsten 20 Minuten nur wenige Entladungen von meist normal konfigurierten Aktionspotentialen einzelner motorischer Einheiten zu registrieren, bis dann langsam wieder die vorbestehende Daueraktivität auftritt. Im Gegensatz dazu erscheinen bei der Tetanie die typischen Mehrfachentladungen 1-3 Minuten nach Lösen der Stauung (LUDIN).

Der tonischen Muskelverkrampfung bei Stiff-man-Syndrom und Neuromyotonie liegt ähnlich wie bei den myogenen Myotonien eine ausgeprägte unwillkürliche Aktivität im Elektromyogramm zugrunde. Die Abgrenzung der mit einem myotonen Syndrom einhergehenden Erkrankungen, wie der Myotonia congenita, Dystrophia myotonica und Paramyotonia congenita, bereitet jedoch in der Regel keine Schwierigkeiten.
Dem klinischen Bild des Myotonie-Syndroms entspricht ein charakteristischer elektromyographischer Befund im Sinne von kurzdauernden, rhythmischen Entladungsserien mit ansteigender Frequenz und abfallender Amplitude. Klinisch lassen sich bei Stiff-man-Syndrom und Neuromyotonie keine Zeichen einer typischen aktiven Myotonie oder einer Perkussionsmyotonie nachweisen. Der bei der Neuromyotonie angedeutete "Übungseffekt" hält nur vorübergehend an und läßt sich auch nicht mehr durch zusätzliches Muskeltraining steigern. Wenn die Patienten noch gegen den tonischen Widerstand der Antagonisten weitere Bewegungen ausführen können, verkrampft sich die Muskulatur von neuem. Typische myotone Salven lassen sich weder elektrisch noch mechanisch auslösen.

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Als kasuistische Beiträge zum Neuromyotonie- und Stiff-man-Syndrom möchten wir die Krankengeschichten von drei Patienten mitteilen, die wir in den letzten vier Jahren in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg untersuchen konnten.

1. Fall I: A.M.-B., geb. 27.05.18

1.1 Anamnese

Die jetzt 62jährige Patientin war bis unmittelbar vor Beginn ihrer Erkrankung nie ernsthaft krank gewesen. Die ersten Symptome begannen im 36.Lebensjahr mit einer langsam progredienten Kraftminderung der kleinen Handmuskeln auf der linken Seite. Nicht selten war es in diesem Bereich auch zu Muskelkrämpfen gekommen. Nach einigen Monaten schien sich die Schwäche auch auf die distal gelegenen Muskeln der unteren Extremitäten auszubreiten, was sich durch häufiges Stolpern ankündigte. Bald konnte die Patientin nicht mehr auf den Fersen gehen.
Da sich das Zustandsbild in den darauffolgenden Monaten weiter verschlechtert hatte und die Patientin sogar ihren Beruf als Lehrerin nicht mehr ausüben konnte, wurde sie im Januar 1957 zum ersten Mal stationär für zwei Wochen aufgenommen (Neurologische Universitätsklinik Würzburg).
Bei der klinisch-neurologischen Untersuchung fiel in erster Linie auf der linken Seite eine deutliche Atrophie der kleinen Handmuskeln und der vom N. radialis versorgten Streckmuskeln des Unterarms auf. In der Thenar- und Interdigitalmuskulatur traten spontan faszikuläre Zuckungen in Form synchroner Kontraktionen einer Gruppe von Muskelfasern auf. Man deutete den erhobenen Befund einer distal beginnenden Muskelschwäche und Verkrampfungsneigung im Sinne einer isolierten Schädigung des peripheren Motoneurons. Eine endgültige Diagnose wurde jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht gestellt.

Drei Monate später fanden sich auch Hinweise für eine Beteiligung des ersten motorischen Neurons (pathologisch gesteigerte Muskeleigenreflexe im Bereich der Beine; links positives Babinski-Zeichen, rechts Fächerphänomen). Störungen der Sensiblität waren auch jetzt nicht nachweisbar.
Der elektrophysiologische Befund schien für einen Denervierungsprozeß zu sprechen. Im Elektromyogramm der klinisch am stärksten betroffenen Muskeln des Unterarms und Unterschenkels sowie der kleinen Handmuskeln fand sich nach der Überzeugung der damaligen Untersucher eine deutliche Spontanaktivität in Form von Fibrillations- und Faszikulationspotentialen. Weitere sog. Denervierungszeichen im Sinne einer Entartungsreaktion zeigten sich bei der direkten elektrischen Reizung der befallenen Muskeln. Auf den motorischen Punkt des M. extensor hallucis longus wurde eine differente Elektrode gesetzt und mit faradischem Strom gereizt. Der Muskel reagierte auf diese Reizung nicht oder nur andeutungsweise. Man entschloß sich nun zur Diagnose einer beginnenden amyotrophen Lateralsklerose mit einer kombinierten Schädigung des zentralen und peripheren motorischen Neurons. Für einen Befall der Motoneurone in der Medulla oblongata ergaben sich klinisch keine Hinweise.

Während der darauffolgenden zwei Monate kam es erstaunlicherweise zu einer eindrucksvollen Besserung der klinischen Symptomatik. Die vor einem ierteljahr noch deutlich ausgeprägte periphere neurogene Parese im Bereich der distalen Extremitätenmuskeln hatte sich wenigstens teilweise wieder zurückgebildet. Vor allem im Bereich der linken Hand war jetzt die Kraft in den kleinen Handmuskeln bedeutend größer geworden, insbesondere konnte der linke fünfte Finger wieder kräftig adduziert werden. Hand und Finger ließen sich wieder annähernd normal strecken. In der linken Thenarmuskulatur sah man nur noch ganz vereinzelt Faszikulationen. Die Pyramidenbahnzeichen waren jetzt offenbar wieder verschwunden.

Trotz dieser Teilremission hatte sich das Krankheitsbild im Laufe der nächsten Jahre langsam progredient verschlechtert. Etwa fünf Jahre nach Krankheitsbeginn war infolge der zunehmenden Verkrampfung und Atrophie der kleinen Handmuskeln die linke Hand praktisch gebrauchsunfähig geworden. Ebenso entwickelte sich nach einiger Zeit auch im entsprechenden kontralateralen Bereich eine - allerdings nicht so stark ausgeprägte - Atrophie und Verkrampfung der kleinen Handmuskeln, so daß allmählich auch die rechte Hand in ihrer Funktion deutlich eingeschränkt war.

1.2 Untersuchungsbefund

Die internistische, röntgenologische und laborchemische Untersuchung ergab bei der 62jährigen adipösen Patienten außer einer Aortensklerose, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie und einer leicht bis mittelgradig erhöhten alkalischen Serumphosphatase keinen nennenswerten pathologischen Befund, insbesondere ließ sich keine manifest oder latent vorhandene Glukoseintoleranz nachweisen.

Bei der in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg in den Jahren 1976 bis 1979 mehrmals durchgeführten neurologischen Untersuchung erkannte man zahlreiche Muskelatrophien, die ähnlich wie zu Beginn der Erkrankung in den distalen Extremitätenabschnitten überwogen. Die Unterarmstreckmuskeln und die kleinen Handmuskeln waren vor allem links betroffen; der Muskelschwund war bereits mit bloßem Auge erkennbar, weshalb in diesem Bereich aufgrund einer abnormen Kraftminderung nur noch minimale Beuge- und Streckbewegungen möglich waren. Im Gegensatz zu diesem deutlich asymmetrischen Befund war die Muskelschwäche im entsprechenden Bereich der unteren Extremitäten links und rechts etwa gleichstark ausgeprägt. Die Kraft der Fuß- und Zehenbeuger ließ sich schwerer, die der -heber leichter überwinden.
In den linken Hand- und Fingergelenken bestand eine Beugekontraktur, die in den proximalen Interphalangealgelenken besonders deutlich ausgeprägt war und deshalb vom äußeren Aspekt her an das Bild einer Dupuytrenschen Kontraktur im Stadium III erinnerte. Die Kontrakturen ließen sich durch vorsichtige passive Manipulationen seitens des Untersuchers nur geringgradig ausgleichen.
Im ruhigen Liegen traten faszikulationsartige und myokymieähnliche Zuckungen der Oberarm-, Unterarm- und Wadenmuskulatur sowie der kleinen Handmuskeln auf. Im scapulo-humeralen Bereich schien die Muskulatur hypertrophisch verändert zu sein, vor allem rechts hatten sich im Laufe der Erkrankung prominente Muskelwülste entwickelt (M. trapezius, M. deltoideus, M.biceps brachii).

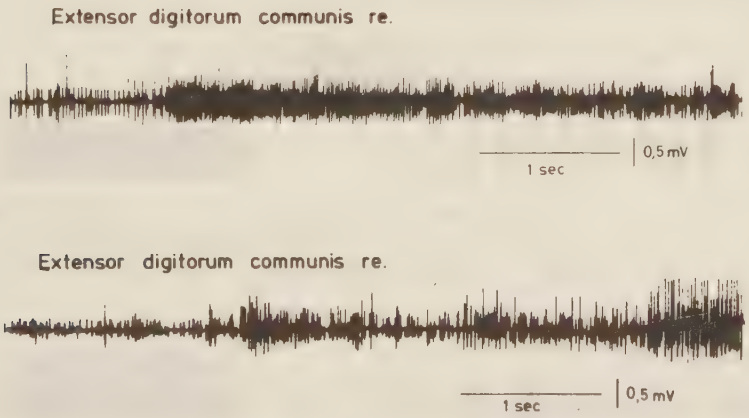
Pathologische Reflexe waren nicht nachzuweisen. Im Gegensatz zur Erstuntersuchung im Jahre 1957 ließen sich jetzt nur noch beide Patellarsehnenreflexe normal und seitengleich auslösen. Die übrigen Muskeleigenreflexe fehlten, auch nach Reflexbahnung durch den Jendrassikschen Handgriff.

Bei der Sensiblitätsprüfung fanden sich keine Ausfälle. Ebenso ließen sich auch jetzt keine bulbären Symptome nachweisen. Die mimische Innervation war völlig intakt. Eine typische myotone Reaktion nach kräftiger Muskelanspannung oder Beklopfen des Muskels mit einem Reflexhammer zeigte sich zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung. Die Koordination war entsprechend der im distalen Extremitätenbereich besonders stark ausgeprägten Muskelverkrampfung gestört.

1.3 Elektromyographie

1.3.1 Ableitung unter Ruhebedingungen

Unter Ruhebedingungen fand sich im Elektromyogramm der untersuchten Muskeln (M. extensor digitorum communis und M. tibialis anterior bds., M. biceps brachii rechts, linker Hypothenar) trotz bestmöglicher Entspannung eine dauernde, mehr oder weniger stark ausgeprägte Spontanaktivität von oft periodisch wechselnder Intensität (Abb. 1).



Spontanaktivität wechselnder Dichte während bestmöglicher Entspannung

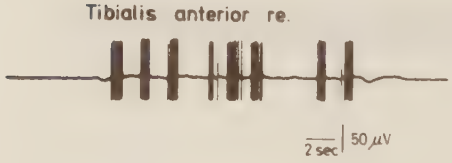
Abb. 1

Die Potentiale dieser pathologischen Daueraktivität unterschieden sich formal nicht von den Einheitspotentialen; sie zeigten größtenteils die gleiche normale Dauer von 2-4 ms und konnten auch bezüglich ihrer Form und Amplitude nicht von den Potentialen motorischer Einheiten bei willkürlicher Innervation unterschieden werden. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Potentialen schwankte zwischen 6 und 12 ms, was einer Entladungsfrequenz von etwa 85-165/sec entspricht. Die Spitzen dieser Potentiale waren zum Teil leicht geknotet oder auch gekerbt. Nur an einigen wenigen Potentialen motorischer Einheiten fiel eine leicht vermehrte Polyphasie auf, die jedoch noch weit unterhalb des beim Gesunden beobachteten Grenzwerts (12%) lag und somit noch nicht als pathologisch angesehen werden darf.

Daneben ließ sich aber auch immer wieder ein besonderer Typ von Spontanentladungen erfassen, der formal nicht von Fibrillationen zu unterscheiden war. Es handelte sich hier meist um relativ kurze spikeförmige Potentiale, mit einem Entladungsmuster, das ausgesprochen unregelmäßig und oft mit periodischen Frequenzschwankungen verlief.

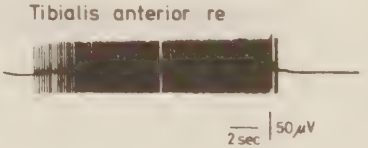
Vielfach konnte man auch periodische Gruppen- und Serienentladungen beobachten, die aus jeweils identischen Einzelpotentialen ungefähr gleich hoher Amplitude zusammengesetzt waren, ähnlich den Triplets und Multiplets bei einer Tetanie (Abb. 2).

Häufig registrierten wir bei unserer Patientin auch repetitive Entladungen von meist sehr schmalen Potentialen, die sich durch Nadelbewegungen provozieren ließen, aber auch spontan auftraten und einige wenige Sekunden bis zu 3 1/2 Minuten anhielten (Abb. 3).



periodische Gruppenentladungen ("Multiplets")

Abb. 2



Pseudomyotonische Entladungen

Abb. 3

Amplitude, Form und Entladungsfrequenz (6-11/sec) während einer Salve blieben praktisch konstant. Frequenzänderungen erfolgten im Gegensatz zu echten myotonen Ausbrücken nicht fließend, sondern sprunghaft (Abb.4). Durch eine Kippregistrierung mit einer 20fachen Schreibgeschwindigkeit (200 ms) gelang es, inmitten der schmalen Potentiale auch komplexe Entladungen von erstaunlich gleichbleibender Form, Frequenz und Dauer nachzuweisen (Abb. 5).

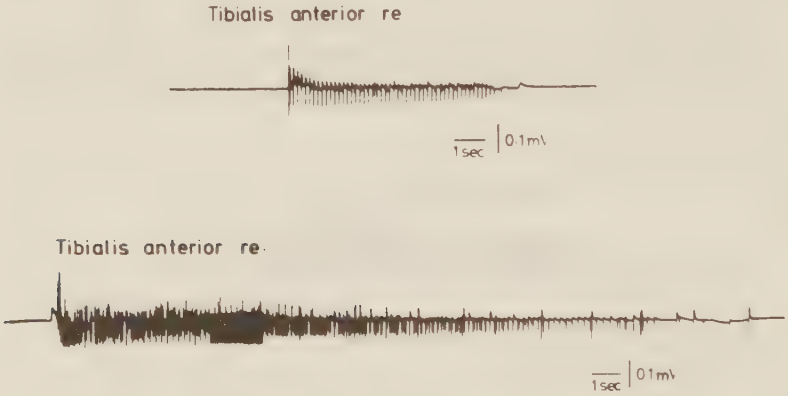
Durch die Perkussion des elektromyographisch untersuchten Muskelabschnittes ließ sich keine typische myotone Reaktion auslösen. Es ist deshalb aufgrund der vorgenannten Kriterien anzunehmen, daß es sich bei diesen hochfrequenten Potentialserien um sog. pseudomyotone Entladungen handelt.

Abb. 4 Serienentladungen mit unregelmäßigen Frequenzschwankungen

pseudomyotonische Entladung mit komplexen Potentialen

Abb. 5

Ein weiterer eindrucksvoller Befund ließ sich vor allem im rechten M. tibialis anterior immer wieder in derselben typischen Weise reproduzieren: durch nur minimales Verschieben der Nadelelektrode löste man jedesmal eine ausgeprägte Spontanaktivität mit Fibrillieren und positiven scharfen Wellen aus (Abb. 6).



Entladungen nach Bewegen der Nadelelektrode

Abb. 6

Spontanentladungen im Sinne von typischen Faszikulationen sah man nur selten. Nur an wenigen Stellen zeigte sich ein völlig unregelmäßiges Muster von Entladungen, die teilweise an Faszikulationspotentiale erinnerten.

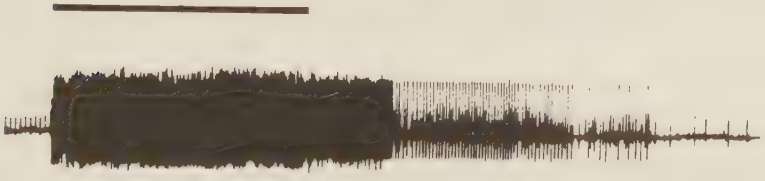
Einige Muskeln waren auch während der elektromyographischen Untersuchung teilweise sehr stark verspannt. Als Ausdruck dieser andauernden unwillkürlichen Muskelverkrampfungen konnte im Elektromyogramm ein Aktivitätsbild abgeleitet werden, das in seiner Dichte etwa dem Aktivitätsmuster bei mittelstarker bis starker Willkürinnervation entsprach.
Einmal kam es während der Ableitung vom M. extensor digitorum communis zu einem leichten Krampf, der ohne erkennbare äußere Ursache auftrat und etwa eine Minute lang dauerte. Im Elektromyogramm sah man eine sehr dichte Aktivität, die abrupt einsetzte, aber nur langsam wieder abklang und erst nach mehreren Minuten wieder in die vorbestehende Ausgangsaktivität zurückkehrte. Während des Muskelkrampfes konnte ein volles Interferenzbild registriert werden, das sich nicht von Willkürinnervation unterscheiden ließ.

1.3.2 Ableitung während willkürlicher Innervation

Die bei leichter Willkürinnervation registrierten Potentiale motorischer Einheiten waren von normaler Form, Dauer und Amplitude.
Bei mittelstarker Willkürinnervation ließ sich von keinem der untersuchten Muskeln ein dichtes Interferenzmuster ableiten, so daß im vorliegenden Falle eine frühzeitige Rekrutierung motorischer Einheiten wohl eindeutig ausgeschlossen werden kann.

Bei maximaler Willkürinnervation zeigte sich im rechten M. tibialis anterior ein volles Interferenzbild normal hoher Amplitude (Abb. 7). Unmittelbar nach einer kräftigen willkürlichen Muskelanspannung sah man eine pathologische Nachaktivität von mittelstarkem Interferenzcharakter mit ungefähr gleich hoher Amplitude. Während dieser 10 Sekunden andauernden Phase kam es zu einer schrittweisen Verminderung der Entladungsfrequenz, bis schließlich nach einigen Sekunden elektrischer Stille die vorbestehende Daueraktivität wieder einsetzte.
Im rechten M. extensor digitorum communis kam ein mäßig gelichtetes Aktivitätsmuster zur Ableitung, entsprechend der in diesem Bereich deutlich ausgeprägten Innervationsschwäche. Neben normal konfigurierten Aktionspotentialen ließen sich mehrmals auch Potentiale mit einer auffallend kleinen Amplitude erfassen (500-1000 µV). Die Willküraktivität war von einer kurzen Pause elektrischer Stille gefolgt (Dauer 0,35-0,50 sec), an die sich jedesmal eine nur etwa 1,5 sec anhaltende Phase der Nachaktivität anschloß (Abb. 8).

Eine massive Lichtung des Interferenzmusters, die für einen aktiven Denervierungsprozeß sprechen könnte, wurde in keinem der untersuchten Muskeln nachgewiesen.



maximale Willkürinnervation mit stufenweise abklingender Nachaktivität

Abb. 7

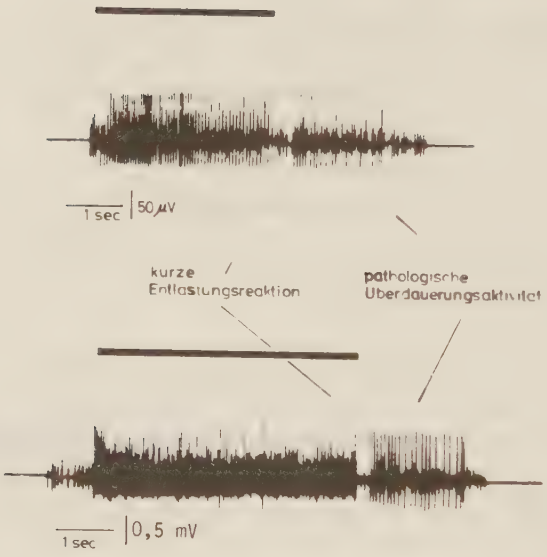


Abb. 8 kräftiges willkürliches Anspannen und plötzliches Lockerlassen des Extensor digitorum communis re.

1.3.3 Elektromyogramm-Ableitung während Hyperventilation und Bikarbonatzufuhr

Zum Ausschluß einer latenten Tetanie wurden 150 ml Bikarbonat infundiert und gleichzeitig zu forcierter Atmung aufgefordert. Im Verlauf der etwa 3 1/2 Minuten dauernden maximalen Hyperventilation konnten keinerlei tetanische Manifestationen im Sinne eines Karpalspasmus und einer Einbeziehung der Gesichtsmuskulatur beobachtet werden. Ebenso kam es im gleichzeitig mitregistrierten Elektromyogramm zu keiner Änderung der spontanen Aktivität. Mehrfachentladungen traten während dieser Untersuchung nicht auf.

1.3.4. Blockade des peripheren Nerven (Differentialblockade)

20 Minuten nach Umspritzung des rechten N. peroneus am Fibulaköpfchen mit 5 ml Scandicain® 1% war der M. tibialis anterior praktisch vollständig gelähmt. Während des Versuchs maximaler Willkürinnervation zeigten sich im simultan abgeleiteten Elektromyogramm nur ganz vereinzelt einige Potentiale motorischer Einheiten. Die im willkürlich nicht aktivierten Muskel vor der Leitungsanästhesie beobachtete Daueraktivität mit dem unregelmäßigen Entladungsmuster war völlig verschwunden, ebenso die spontanen Entladungen von gruppierten spikeförmigen Potentialen. Nur ab und zu sah man noch Spontanaktivität in Form einzelner, sehr schmaler fibrillationsähnlicher Potentiale.
Die rhythmisch verlaufenden pseudomyotonen Entladungsserien konnten auch noch unter der kompletten Leitungsanästhesie des N. peroneus nachgewiesen werden. Auch ließ sich durch minimales Versetzen der Nadel eine salvenartige Entladung mit Fibrillationspotentialen und positiven scharfen Wellen auslösen. Dieses Phänomen war in praktisch unveränderter Form auch schon vor der Nervenblockade zu beobachten.

1.4 Elektroneurographie

Bei Registrierung des Muskelaktionspotentials vom M. abductor pollicis brevis ließ sich rechts eine deutliche Verzögerung der distalen motorischen Latenzzeit (7,0 ms) nachweisen. Die Amplitude der motorischen Reizantwort betrug nur 1 mV. Die Bestimmung der distalen sensiblen Latenzzeit ergab ebenfalls einen stark verzögerten Wert von 4,2 ms.
Auf der linken Seite war die distale motorische Latenz über die Norm verlängert (6 ms), während bei antidromer Registrierung des sensiblen Nervenaktionspotentials keine Leitungsverzögerung gefunden werden konnte (2,2 ms). Die Amplitude der motorischen Reizantwort war mit 0,8 mV ebenfalls stark erniedrigt. Die sensiblen und motorischen Latenzen des N. ulnaris lagen dagegen auf beiden Seiten im Normbereich.

1.5 Therapie und Verlauf

Im März 1976 wurde erstmals in der Behandlung des bereits über 20 Jahre bestehenden Krankheitsbildes ein Hydantoinderivat (Zentropil®) eingesetzt. Durch eine sukzessive Erhöhung der Dosis bis auf zuletzt 200 mg/Tag gelang es innerhalb weniger Tage, die bis dahin als sehr unangenehm empfundenen Symptome beträchtlich zu mildern und weitgehend unter Kontrolle zu bringen. Die faszikulären und myokymieähnlichen Muskelzuckungen sowie auch die in bestimmten Bezirken andauernden Muskelverkrampfungen hatten nach den Angaben der Patientin praktisch schlagartig nachgelassen.

Dieses subjektiv registrierte Lockerungsgefühl ließ sich auch mittels einfacher klinisch-neurologischer Untersuchungsmethoden objektivieren. Bei der Prüfung der passiven Beweglichkeit zeigte sich, daß die Muskulatur im rechten Schulter- und Oberarmbereich bereits deutlich lockerer geworden ab. Aber auch in den distalen oberen Extremitätenabschnitten hatte sich die Dauerverkrampfung der Muskulatur wieder deutlich zurückgebildet; entsprechend dem asymmetrischen Verteilungstyp war die Besserung auf der rechten Seite schneller und nachhaltiger eingetreten.

Die vorher funktionell stark beeinträchtigte Patientin war jetzt wieder fähig, viele Arbeiten des täglichen Lebens ohne fremde Hilfe selbstandig zu verrichten, wobei nicht nur grobmotorische, sondern auch feinmotorische Bewegungen von ihr ausgeführt werden konnten.

Im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Patientin bei gleichbleibender Medikation relatives Wohlbefinden angegeben. Trotz leichter Schwankungen ergaben sich bisher keine Hinweise für eine weitere Progression der Erkrankung. Die mit faszikulationsähnlichen Zuckungen und Myokymien einhergehende muskuläre Verkrampfungsneigung blieb deutlich gebessert, auch die anhaltenden tonischen Muskelverkrampfungen hatten in der Folgezeit nicht mehr zugenommen.

Anläßlich einer Kontrolluntersuchung im Juli 1979 klagte die Patientin über ständige, heftig brennende Schmerzen an der rechten Handwurzel und vor allem im Daumenballen mit Taubheitsgefühl in den Fingern I-III. Außerdem fand sich eine stark druckdolente Schwellung an der Volarseite des rechten Handgelenks in Höhe des Karpaltunnels. Wegen der subjektiv und klinisch auf ein Karpaltunnelsyndrom verdächtigen Symptomatik wurde eine elektroneurographische Untersuchung durchgefuhrt, durch die eine Störung im Bereich der distalen sensiblen und motorischen Erregungsleitung des rechten und linken N. medianus nachgewiesen werden konnte.

Neben einer medikamentösen Behandlung wurden bei der Patientin auch physikalisch-therapeutische Maßnahmen durchgeführt, um die noch funktionsfahige Muskulatur zu trainieren und ein weiteres Fortschreiten der bewegungsbehindernden Kontrakturen der Hand- und Fingergelenke zu verhindern. Unmittelbar danach konnten zwar jedesmal gewisse Erfolge verzeichnet werden. Bei den fixiert erscheinenden Gelenkkontrakturen hatte sich insbesondere eine intensive, regelmäßige, über einige Wochen vorgenommene Wärmebehandlung mit anschließenden vorsichtigen Dehnungsübungen einigermaßen bewährt. Nach diesen Überwärmungsprozeduren wird vor allem über eine subjektive Besserung der Muskelverspannungen berichtet. Es gelang jedoch auch durch eine intensive krankengymnastische Übungsbehandlung nicht, eine vollständige Remission der bereits über 20 Jahre bestehenden Erkrankung zu erzielen.

1.6 Epikrise

Bei der jetzt 62jährigen Patientin trat 1954 eine zunehmende Schwäche und Verkrampfung der linken Hand- und Fußmuskulatur auf. Drei Jahre später erfolgte eine erste stationäre Beobachtung. Da sich nach Ansicht der damaligen Untersucher Hinweise für eine Beteiligung des peripheren und zentralen Neurons ergaben, wurde eine beginnende amyotrophische Lateralsklerose diagnostiziert. Die weitere Verlaufsbeobachtung sprach jedoch eindeutig gegen diese Annahme. Es entwickelte sich eine progrediente distalbetonte Dauerverkrampfung der Skelettmuskulatur mit resultierender funktioneller Beeinträchtigung der Patientin. Erst 20 Jahre nach Erkrankungsbeginn konnte das inzwischen weit fortgeschrittene Krankheitsbild der Neuromyotonie zugeordnet und durch eine Phenytointherapie eine weitere Progression der klinischen Symptomatik verhindert werden.

2. Fall II: I.B., geb. 19.08.26

2.1 Anamnese

Bei der jetzt 54jährigen Patientin traten erstmals im Jahre 1963 intermittierende schmerzhafte Verkrampfungen der proximalen Extremitätenmuskeln auf. Im Laufe der nächsten zwei Jahre entwickelte sich eine zunehmende Verspannung der Stamm-, Hals- und proximalen Extremitätenmuskulatur, die mit einer für die Patientin äußerst unangenehmen Schreckhaftigkeit einherging.
Bei einer kurzen ruckartigen Willkürbewegung, plötzlichem Schreck (z.B. durch Händeklatschen), Angst oder körperlicher Anstrengung traten einschießende Muskelspasmen auf, die das Gehen und manuelle Verrichtungen des täglichen Lebens stark behinderten bzw. völlig unmöglich machten. Nicht selten verlor die Patientin dabei das Gleichgewicht, so daß sie "steif wie eine Holzpuppe" zu Boden stürzte und sich dabei am Kinn und Kinterkopf z.T. erheblich verletzte. Während einer solchen Attacke lag die Patientin einige Minuten lang völlig unbeweglich auf dem Boden. Auch bei noch so großer Anstrengung gelang es ihr nicht, den anhaltenden tonischen Muskelverkrampfungen entgegenzuarbeiten. Erst nach Abklingen der stärksten Muskelverspannung waren wieder zähflüssige Bewegungen gegen den Widerstand der Antagonisten möglich. Oft trat auch ein starkes Hitzegefühl, verbunden mit Schweißausbrüchen auf. Eine begleitende Bewußtseinsstörung hatte sich nie eingestellt. Die Attacken wiederholten sich mehrmals am Tag. Durch Kälte wurden die Symptome jedesmal noch wesentlich verschlimmert. Psychische Entspannung und Ruhe verringerten die sehr unangenehme Schreckhaftigkeit und die anhaltenden tonischen Muskelverkrampfungen.

MERTENS und RICKER konnten die Patientin erstmals drei Jahre nach Erkrankungsbeginn in der Neurologischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Heidberg untersuchen und stellten nach gründlicher klinisch-neurologischer und neurophysiologischer Untersuchung die Diagnose "Stiff-man-Syndrom".

Trotz einer zunächst erfolgreichen Kombinationstherapie mit 40 mg Diazepam (Valium^{R}) und 100 mg Baclofen (Lioresal^{R}) tgl. konnten weder die Muskelsteifigkeit noch die überlagernden heftigen sehr schmerzhaften Muskelspasmen dauerhaft zum Verschwinden gebracht werden. Nach den Angaben der Patientin kam es in den darauffolgenden Jahren trotz weitergehender Therapie zu einer erneuten langsamen Verschlechterung des klinischen Zustandsbildes. Die myotonieähnliche Bewegungsstörung hatte wieder an Häufigkeit und Intensität zugenommen; zusätzlich überlagernde Muskelspasmen traten ebenfalls wieder häufiger auf. Die Patientin konnte wegen der ständig drohenden Gefahr einer generalisierten Muskelverkrampfung keiner selbständigen Arbeit mehr nachgehen und war deshalb fortwährend auf fremde Hilfe angewiesen. Da inzwischen in der Literatur neue, erfolgversprechende Behandlungsmöglichkeiten mitgeteilt worden waren, wurde die Patientin am 25.02.79 in die Neurologische Universitätsklinik Würzburg aufgenommen, um u.U. wieder eine optimale Besserung der klinischen Symptomatik zu erzielen.

2.2 Untersuchungsbefund

Die internistische Untersuchung der 53jährigen Patientin ergab keine wesentlichen pathologischen Befunde. Die craniale Computertomographie zeigte keine Abweichungen gegenüber der Norm. Sämtliche Routineuntersuchungen in Blut und Urin waren normal.

Bei der neurologischen Untersuchung bestand eine ausgeprägte Tonuserhohung in den proximalen Extremitätenmuskeln. Die Hals- und Rückenmuskulatur war sichtbar angespannt und fühlte sich bretthart an. Der Kopf war als Folge der Muskelverkrampfung zwischen die Schultern gezogen. Die pseudohypertrophisch hervortretenden Muskeln setzten passiven Bewegungen einen erheblichen Dehnungswiderstand entgegen, der in jeder Gelenkstellung auftrat und sich auch durch einschleichende Bewegungen nicht uberwinden ließ. Die Gesichtsmuskulatur war dagegen nur leicht betroffen.

Im ruhigen Liegen hatte sich der abnorm erhöhte Muskeltonus weitgehend normalisiert. Im Schlaf und in tiefer Narkose waren alle Muskeln wieder locker und weich und ließen sich passiv ohne besonderen Widerstand bewegen.

Bei der Untersuchung der Willkürmotorik fiel eine starke Einschränkung bei Kopf- und Nackenbewegungen auf. Das Aufrichten aus der Rückenlage war nicht möglich. Die Arme konnten kaum bis zur Horizontalen gehoben werden. Eine Beeinträchtigung der groben Kraft bestand jedoch nicht. Muskelatrophien fehlten. Feinmotorische Bewegungen bereiteten der Patientin geringere Schwierigkeiten als grobmotorische.

Durch eine kräftige Willkürinnervation wurden zusätzliche Muskelverkrampfungen ausgelöst, die an eine myotone Bewegungsbehinderung erinnerten und je nach Intensität und Ausmaß der Willkürbewegung unterschiedlich lange anhielten. Bei dem Versuch, nach einer kurzen Ruhepause den ersten Schritt zu machen, schienen die Füße am Boden festzuhaften. Erst nach mehreren Bewegungsübungen gelang es der Patientin, die bei Bewegungsbeginn verstarkte Muskelanspannung zu überwinden. Die Prüfung auf Perkussionsmyotonie ergab jedoch an den Rumpf-, Hals- und proximalen Extremitätenmuskeln keine pathologischen Dellenbildungen.

Beim Gehen wirkte die Patientin plump und ungeschickt, da die in den Ellenbeugen flektierten Arme im Schultergelenk adduziert und die Beine in Hüft- und Kniegelenken gestreckt waren. Die Koordinationsfunktionen waren demzufolge erheblich beeinträchtigt. Beim Romberg-Stehversuch neigte die Patientin dazu, nach vorne oder hinten umzukippen, da sie durch starke Muskelverspannungen das Gleichgewicht nicht mehr halten konnte. Ebenso bestand auf beiden Seiten eine eindrucksvolle Dysdiadochokinese, während die grobe Kraft bei isometrischer Willkürkontraktion noch vollständig erhalten war.

Das Zehenhüpfen war deutlich unelastischer als beim Gesunden. Entsprechend der proximal betonten Muskelversteifung war der Zehen- und Hakengang nur leicht behindert.
Die Muskeleigenreflexe waren brüsk und allgemein lebhaft, jedoch nicht pathologisch gesteigert. Pyramidenbahnzeichen und unerschöpfliche Kloni fehlten. Bei der sorgfältig durchgeführten Sensibilitätsprüfung fanden sich keine neurologischen Ausfälle.
Eine Störung der Augenmotilität bestand nicht, ebenso auch keine mimische Innervationsschwäche. Der Schluckakt blieb unbehindert.

2.3 Elektromyographie

2.3.1 Ableitung unter Ruhebedingungen

In den klinisch am stärksten betroffenen Muskeln (Mm. biceps und triceps brachii, M. deltoideus, Mm. quadriceps und biceps femoris) fand sich eine wechselnd dichte Aktivität normal konfigurierter motorischer Einheiten, die sich durch unerwartete akustische und taktile Reize z.T. noch beträchtlich verstärken ließ. Die Potentiale dieser in Ruhe ableitbaren motorischen Einheiten konnten bezüglich Form, Dauer und Amplitude nicht von den willkürlich aktivierbaren Einheiten unterschieden werden.
Von den distalen Muskeln (M. tibialis anterior, M. gastrocnemius, kleine Handmuskeln) ließ sich nur eine geringe oder überhaupt keine Ruheaktivität ableiten.
In den Beugern und Streckern des Oberarms und Oberschenkels war sofort nach dem Einstich der Nadelelektrode eine langanhaltende, synchron auftretende Aktivität motorischer Einheiten in Agonisten und Antagonisten zu registrieren.
Wenn alle äußeren Reize ferngehalten wurden und die Muskeln nach einigen Minuten Ruhe genügend entspannt waren, ließ sich im Elektromyogramm elektrische Stille nachweisen.

2.3.2. Ableitung während willkürlicher Innervation und passiver Bewegungen

Die Parameter und die Rekrutierungsfolge bei Willkürinnervation waren nicht verändert. Ein der Kraftleistung inadäquates Aktivitätsmuster mit vorzeitigem Interferenzcharakter zeigte sich in keinem der untersuchten Muskeln.
Während maximaler Willkürinnervation konnte ein dichtes Interferenzmuster normal hoher Amplitude abgeleitet werden. Das Aktivitätsbild war nicht durch eine zahlenmäßige Verminderung der sich rekrutierenden motorischen Einheiten gekennzeichnet.
Nach kräftigem Anspannen des M. biceps brachii und plötzlichem Lockerlassen war das durch die Willkürinnervation ausgelöste dichte Aktivitätsmuster von einer langanhaltenden Überdauerungsaktivität gefolgt.

Bei alternierendem Beugen und Strecken einer Extremität gegen leichten Widerstand fehlte die reziproke Innervation fast vollkommen. Bei willkürlicher Anspannung des M. biceps brachii kam es nicht zu einer reziproken Hemmung des M. triceps brachii. Ebenso trat bei Innervation des M. biceps femoris im M. quadriceps femoris ein dichtes Entladungsmuster auf. Das Ausmaß dieser pathologischen Zwischenaktivität im Antagonisten war abhängig von dem Grad der Aktivierung des jeweiligen Agonisten.
Während passiver Beugung und Streckung im Ellenbogen- oder Kniegelenk verschwand die fast ständige Aktivität intakter motorischer Einheiten bei Dehnung eines Muskels (z.B. M. triceps brachii, M. quadriceps femoris), während im passiv entdehnten antagonistischen Muskel (M. biceps brachii, M. biceps femoris) reflexartig gruppenförmige Entladungen ausgelöst wurden. Diese pathologische Aktivität blieb solange bestehen, bis der antagonistische Muskel wieder gedehnt und dadurch wieder im agonistischen passiv entdehnten Muskel eine Aktivität registriert werden konnte. Bei langsam durchgeführten passiven Beuge- und Streckbewegungen trat die Aktivität im jeweils entdehnten Muskel erst dann auf, wenn mindestens 90 Winkelgrade zurückgelegt waren.

2.3.3 Ischämietest

Durch eine 5minütige suprasystolische Stauung der Blutzufuhr am Oberarm ließ sich die vor der Ischämie bestehende pathologische Ruheaktivität nicht beeinflussen. Nach Lösen der Stauung war in den von der Blutzufuhr abgeschnürten Muskelpartien weder ein verstärktes noch ein gelichtetes Aktivitätsmuster zu registrieren. Mehrfachentladungen traten insbesondere 1 bis 3 Minuten nach Öffnen der Blutdruckmanschette nicht auf. Auch klinisch konnten keine tetanische Manifestationen im Sinne schmerzhafter Karpopedalspasmen beobachtet werden.

2.3.4 Blockade des peripheren Nerven (Differentialblockade)

Während einer Differentialblockade des N. femoralis in Höhe der Leistenbeuge (1,5 ml Meaverin^{R} !%) hatte sich der Elektromyographiebefund weitgehend normalisiert. Bereits wenige Minuten nach Eintreten der peripheren Nervenblockade erschlaffte der vorher erheblich verspannte Quadricepsmuskel. Eine nennenswerte Parese lag jedoch in diesem Stadium der selektiven Blockierung dünnkalibriger gamma-Motoneurone noch nicht vor. Der Patellarsehnenreflex ließ sich im Vergleich zur Gegenseite nur geringgradig schwächer auslösen. Durch willkürliche Innervation war noch eine volle Kraftleistung möglich, so daß die Patientin mit dem linken Bein noch frei und locker umhergehen konnte. Während des Versuchs maximaler Willkürinnervation zeigte sich ein dichtes Interferenzmuster normal hoher Amplitude.

Zehn Minuten nach der Leitungsanästhesie konnte vom linken M. quadriceps femoris nur noch ein stark gelichtetes Aktivitätsmuster in Ruhe abgeleitet werden. Bei willkürlicher Anspannung kam es nicht mehr zu einer Mitinnervation des antagonistischen M. biceps femoris. Auch die durch passive Dehnung des M. quadriceps reflexartig ausgelöste Aktivität im M. biceps femoris wurde bereits kurz nach der Nervenblockade deutlich verringert und ließ sich 10 Minuten später nicht mehr nachweisen - zu einem Zeitpunkt, als der M. quadriceps noch nicht spürbar gelähmt war. Auch die nach plötzlichem Innervationsstop beobachtete Überdauerungsaktivität war völlig verschwunden.

2.4 Elektroneurographie

Die Untersuchung der orthodromen sensorischen Erregungsleitungsgeschwindigkeit des N. suralis (1 Stimulus/sec, 50 Durchgänge, Impulsdauer 0,1 ms) ergab normale Befunde. Die motorische Leitgeschwindigkeit des N. ulnaris und N. peroneus lag ebenfalls im Normbereich (73 bzw. 68 m/sec), die Amplituden der evozierten Antwortpotentiale waren nicht erniedrigt.

Der H-Reflex trat nach einer normalen Latenz von 35 msec auf und erreichte eine normal hohe Amplitude (5 mV).

Die silent period im M. biceps brachii war bei mechanischer Auslösung des Muskeleigenreflexes gut ausgeprägt. Nach der Reflexantwort (Reflexpotential 30 ms, Amplitude 1,2 mV) kam es 120-140 ms lang zu einer Hemmung der Willküraktivität. Während einer Serienreizung am N. ulnaris und N. peroneus zeigte sich kein pathologischer Abfall oder Anstieg der Amplituden der motorischen Reizantwort.

Die kortikalen, somatosensiblen, durch Reizung des rechten N. medianus evozierten Potentiale (SEP) zeigten signifikant verlängerte Latenzen der Phasen P_2 und N_4. Auf der linken Seite lagen die somatosensorischen kortikalen Reizantworten bis auf eine Verlängerung der Latenzen der Spätkomponenten N_4,P_4 im Normbereich. Die Latenzen der vom rechten N. tibialis in Höhe des Fußgelenks ausgelösten somatosensorischen Reizantworten waren nicht verlängert (1,5 Stimuli/sec, Impulsdauer 0,1 ms).

Die visuell evozierten Potentiale (Schachbrettmuster, 100 Durchläufe, 1/sec) hatten verlängerte Latenzen aller Süätkomponenten auf beiden Seiten).

2.5 Muskelhistologie

Eine im Februar 1966 entnommene Biopsie aus dem rechten M. tibialis anterior und dem M. deltoideus ergab ein weitgehend normales histologisches Bild. Neben einer geringfügigen Vermehrung der Muskelkerne waren im Bereich des untersuchten Muskelparenchyms keine stärkeren, sicher pathologischen Strukturabweichungen zu erkennen.
Auch 13 Jahre später, also insgesamt 16 Jahre nach Krankheitsbeginn, ließen sich in der aus dem linken M. deltoideus entnommenen Biopsie nur diskrete myopathologische Veränderungen nachweisen, die sich im wesentlichen auf mäßige Kaliberschwankungen und eine leichte Vermehrung zentralständiger Muskelkerne beschränkten. Darüber hinaus sah man in lokkerer disseminierter Anordnung mehr oder weniger stark atrophische Einzelfasern ohne bevorzugten Befall eines Fasertyps. Einige dieser meist nur leicht atrophischen Fasern waren von einem pathologisch veränderten Sarkolemm begrenzt, das sowohl in den Übersichtsfärbungen als auch bei Anwendung enzymhistochemischer Reaktionen multiple Einkerbungen aufwies. Ausgeprägte interstitielle Umbauvorgänge und degenerative Faserveränderungen fehlten. Die mittleren Faserquerschnittsflächen für beide Fasertypen sowie das Verhältnis beider Fasertypen zueinander wichen nicht von der Norm ab.

2.6 Therapie und Verlauf

Zur Behandlung des Krankheitsbildes wurden verschiedene Medikamente eingesetzt. Diphenylhydantoin zeigte auch in hoher Dosierung (600-1250 mg/Tag) nur eine flüchtige Wirkung, eine Behandlung mit Dihydrotachysterin, Prednisolon, Biperiden und epsilon-Aminocapronsäure blieb ohne Erfolg.

Eine Umstellung der Therapie auf Diazepam (40 mg/Tag) und Baclofen (100 mg/Tag) erwies sich dagegen als überaus nützlich, gelang es doch damit, die anhaltenden Muskelverkrampfungen schon am ersten Tag wirkungsvoll zu unterdrücken. Kopf und Arme konnten nun wieder frei bewegt werden. Gehen und Treppensteigen bereiteten jetzt keine großen Schwierigkeiten mehr. Auch die Intensität und Häufigkeit der überlagernden bewegungs- und reizabhängigen, oft sehr schmerzhaften Muskelspasmen nahm deutlich ab.
Kontrollableitungen nach einer sechsmonatigen Behandlung mit Diazepam und Baclofen ließen die pathologische Mitinnervation und Überdauerungsaktivität nicht mehr erkennen.

Während eines siebenwöchigen stationären Aufenthalts in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg (25,02,79 - 12.04.79) wurden weitere pharmakologische Testungen durchgeführt. Durch Dopamin (500 mg/Tag) und L-Dopa (400-900 mg/Tag) ließ sich die klinische Symptomatik nicht beeinflussen. Nach Gabe eines noch nicht im Handel befindlichen verbesserten GABA-Präparates (DS 103/282 Prüf-Präp. der Firma Sandoz, 16 mg/Tag), das als ein Super-Lioresal aufgefaßt werden kann, trat eine leichte Lockerung der verkrampften Muskulatur ein. Effektiver war jedoch die Kombination mit Diazepam (20 mg/Tag), Clonazepam (12-16 mg/Tag) und Chlormezanon (600 mg/Tag).

Nach dem Absetzen aller Medikamente kam es innerhalb von 3 Tagen zu einer ausgeprägten Verschlechterung mit erheblicher Zunahme der tonischen Muskelverkrampfungen, wodurch indirekt der durch die o.g. Pharmaka erzielte mäßige Behandlungserfolg bewiesen ist.

Bemerkenswert ist, daß sich die sehr unangenehme Schreckhaftigkeit durch eine hochdosierte Therapie mit 16 mg Clonazepam tgl. am günstigsten beeinflussen ließ. Allerdings hatten unter dieser Monotherapie bereits 10 Tage nach der Klinikentlassung die Muskelsymptome wieder betrachtlich zugenommen, möglicherweise aufgrund einer vermehrten physischen und psychischen Beanspruchung im häuslichen Bereich.

Während der darauffolgenden Monate wurde durch eine Kombinationstherapie mit Diazepam, Clonazepam, Chlormezanon und dem Super-Lioresal ein für die Patientin einigermaßen erträglicher Zustand erreicht. Trotzdem war sie infolge der anhaltenden tonischen Muskelverkrampfungen nach wie vor auf fremde Hilfe angewiesen. Ihrer früheren Arbeit als Sekretärin konnte sie nicht mehr nachgehen, weshalb ihr eine dauernde Arbeitsunfähigkeit bescheinigt werden mußte.

2.7 Epikrise

Bei der jetzt 54jährigen Patientin hatte sich 1963 eine zunehmende proximalbetonte Muskelverkrampfung entwickelt. Durch äußere Reize, vor allem plötzliche Bewegungen, Schreck, Erregung und ähnliches wurden Attacken mit einer generalisierten schmerzhaften Versteifung der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur ausgelöst. Aufgrund der typischen Befundkonstellation wurde das Krankheitsbild bereits bei der neurologischen Erstuntersuchung im Jahre 1966 dem Stiff-man-Syndrom zugeordnet, so daß relativ früh eine entsprechende Dauertherapie mit Diazepam und Baclofen eingeleitet werden konnte.

3. Fall III: K.W., geb. 28.02.38

3.1 Anamnese

Die ersten Anzeichen seiner Erkrankung bemerkte der jetzt 42jährige Patient vor sechs Jahren im Juni 1974. Ein paar Tage nach einem Bienenstich in den linken Fuß waren die linken Zehen stark verkrallt und in dieser Stellung fast völlig versteift. Die Verkrampfung breitete sich dann in zunehmendem Maße auch auf die proximal gelegenen Muskelgruppen des linken Unterschenkels aus, wo kurz zuvor eine Überempfindlichkeit der Haut mit einem kribbeligen Gefühl aufgetreten war. Bereits nach einer Woche konnte der Patient seinen Fuß in den beiden Sprunggelenken nur noch wenig bewegen. Etwa zur gleichen Zeit entwickelte sich ein Dauerspasmus der Massetermuskulatur, der sich bei Kälte noch verschlimmerte. Bisweilen nahmen die Verkrampfungen spontan ohne erkennbare äußere Ursache zu; der Mund schloß sich dabei für 1 Sekunde, ließ sich aber sofort danach ohne Schwierigkeiten wieder bis zur vorher möglichen Stellung öffnen. Häufig - oft mehrmals am Tage - biß sich der Patient dabei ungewollt auf die Zunge. Im Zusammenhang mit diesen plötzlich auftretenden Verkrampfungen der Kaumuskulatur stand eine allgemeine Schreckhaftigkeit, die den Patienten selbst bei den leichtesten Geräuschen zusammenzucken ließ.

Nach etwa drei Wochen war die Muskelverspannung im linken Fuß und Unterschenkel wieder weitgehend abgeklungen. Die Kaumuskulatur blieb jedoch auch in der Folgezeit noch etwas verkrampft und die schnappenden Mundbewegungen verschwanden ebenfalls nicht völlig.

Etwa ein Dreivierteljahr später (März 1975) entwickelte sich an der Außenseite des rechten Unterschenkels eine prickelnde Überempfindlichkeit. Wenige Tage später kam es zu einer starken schmerzhaften Verkrampfung der ipsilateralen Fuß- und Unterschenkelmuskeln, wobei die extreme Krallenstellung der rechten Zehen ganz besonders auffiel. Die Oberschenkelmuskulatur war dagegen weitgehend entspannt. Das Öffnen des Mundes bereitete dem Patienten nur noch geringe Schwierigkeiten. Gelegentlich waren noch kurzdauernde Masseterspasmen zu beobachten, die wiederum besonders in Gegenwart von Kälte gehäuft auftraten.

Im Laufe des nächsten halben Jahres hatte sich die Verkrampfung der rechten Fuß- und Unterschenkelmuskulatur wieder deutlich zurückgebildet. Der Fuß konnte nun beim Gehen wieder in den Sprung- und Zehengelenken abgerollt werden, das Bein mußte nicht mehr wie bisher zirkumduziert werden.

Im Oktober 1975 kam es jedoch wieder zu einer plötzlichen Verschlechterung des Krankheitsbildes. Die Verspannungen traten jetzt wieder im linken Bein auf, und zwar ziemlich genau in denselben Muskeln, die zu Beginn der Erkrankung befallen waren. Ebenso nahm die Muskelverkrampfung auf Dehnungs-, Berührungs- und Schmerzreize wieder zu. Auch das eigenartige Zucken des linken Beines bei Berühren der Fußsohlenhaut konnte nun wieder beobachtet werden. Eine vom Patienten geschilderte Steifigkeit in den Fingern ließ sich klinisch nicht objektivieren. An der Innenseite des rechten Oberarm bestand während dieses zweiten Krankheitsrezidivs vorübergehend eine Überempfindlichkeit der Haut im Sinne einer hyperästhetischen Zone.

Nach einer Periode vorübergehender Besserung entwickelte sich Anfang Januar 1976 in beiden Beinen eine prickelnde Überempfindlichkeit und kurze Zeit später bemerkte der Patient bereits wieder ein Steifigkeitsgefuhl, das sich zuerst auf die linken Zehen beschränkte, dann aber auch in den rechten Zehen auftrat und sich ähnlich wie früher von distal nach proximal ausbreitete. Schon nach zwei Tagen hatte sich fast die gesamte Muskulatur des linken Beines im distalen und proximalen Bereich verkrampft. An der Vorderseite des rechten Oberschenkels direkt oberhalb des Knies hatte der Patient ein ungefähr doppelthandtellergroßes Hautareal, das vor allem gegenüber mechanischen Reizen außerordentlich empfindlich war. Einige Zeit später trat dasselbe Kribbeln auf der rechten Gesichtshälfte auf, etwa entsprechend dem Innervationsgebiet des zweiten Trigeminusastes.

Im Gegensatz zur weiteren Krankheitsentwicklung hatte die Verkrampfung der Kaumuskulatur kontinuierlich nachgelassen. Im Januar 1976 bereitete das Öffnen des Mundes dem Patienten keine Schwierigkeiten mehr.

Anläßlich des dritten Rezidivs wurde der Patient zur Abklärung des eigenartigen Krankheitsbildes am 27.01.87 stationär in die Neurologische Universitätsklinik Würzburg aufgenommen.

3.2 Untersuchungsbefund

38jähriger Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Internistischer Status regelrecht. Die klinisch-chemische Untersuchung sowie die Röntgenaufnahmen des Schädels und der Thoraxorgane boten keine Auffälligkeiten.

Bei der myologischen Untersuchung ergab sich ein deutlich asymmetrischer Befund im Bereich der Extremitäten. Links fand man eine relativ starke Versteifung der Oberschenkelbeuger, die entsprechenden kontralateralen Muskeln waren dagegen vollkommen entspannt. Ebenso konnte man auch im Bereich der beiden Unterschenkel eine unvergleichlich starkere Beteiligung der linken Dorsalextensoren und Plantarflektoren nachweisen. Der linke Fuß konnte im oberen und unteren Sprunggelenk kaum bewegt werden, ebenso waren auch im linken Kniegelenk die passiven und aktiven Bewegungen eingeschränkt.

Durch brüske passive Beugung im Kniegelenk und Streckung im oberen Sprunggelenk ließen sich in den jeweils entdehnten Muskeln einschießende Verkrampfungen auslösen. Auch durch plötzliche unerwartete Gerausche oder durch leichte Berührung der Haut konnte eine deutliche Zunahme des Muskelruhetonus provoziert werden. In Ruhe beobachtete man dagegen eine beachtliche Entspannung der Muskulatur, in noch ausgeprägterem Maße kam es während des Schlafes zu einer fast vollständigen Muskelrelaxierung.

Die Muskeleigenreflexe der Arme waren mittellebhaft und seitengleich auslösbar, diejenigen der Beine wiesen dagegen eine deutliche Asymmetrie auf: rechts war der Patellarsehnenreflex unabhängig von der jeweils vorherrschen Lokalisation der Muskelversteifung erheblich schwächer als links.Eine "muskuläre Fixation" traf nur für den Triceps-surae-Reflex zu. Die Bauchhautreflexe waren normal bis lebhaft auslösbar.

Der sonstige klinisch-neurologische Untersuchungsbefund war regelrecht, insbesondere fanden sich keine Hinweise für eine Schädigung des pyramidalen und extrapyramidalen Systems. Im Bereich der Hirnnerven ließen sich keine verwertbaren pathologischen Ausfälle nachweisen. Psychische Auffälligkeiten fehlten.

3.3 Elektromyographie

3.3.1 Ableitung unter Ruhebedingungen

In den befallenen Muskeln fand sich im ruhigen Liegen eine unwillkürliche Aktivität intakter motorischer Einheiten, die gleich nach dem Einstechen der Elektrode am dichtesten war und je nach dem Schweregrad der Muskelverspannung mehr oder weniger lang anhielt. Meist war sie nach einigen Minuten bereits erheblich schwächer geworden.

Bei leichter Berührung des Beines oder bei plötzlichen akustischen Reizen (z.B. Händeklatschen) kam es einige Sekunden lang zu einer schlagartigen Verstärkung dieser pathologischen Ruheaktivität. Dabei verdichtete sich das Aktivitätsmuster nicht nur in dem unmittelbar unter dem gereizten Hautareal liegenden Muskel, sondern auch in dem jeweiligen Antagonisten (Abb. 1).

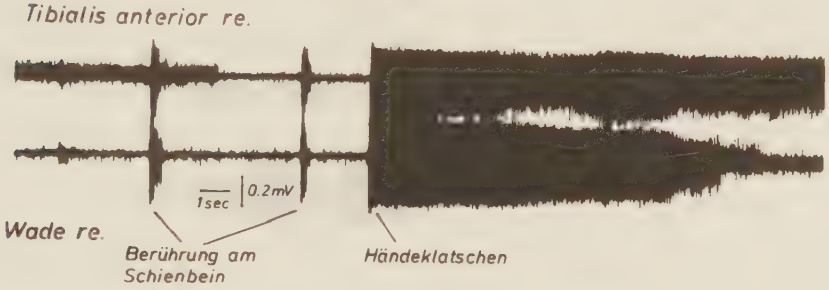


Abb. 1

3.3.2 Ableitung während willkürlicher Innervation und passiver Bewegungen

Während alternierender aktiver Beuge- und Streckbewegungen konnte ein dichtes Aktivitätsmuster abgeleitet werden, das sich bei maximaler Willkürinnervation zu einem vollen Interferenzbild normal hoher Amplitude verstärkte. Die Kraftentwicklung der untersuchten Muskeln entsprach während der Ableitung den Verhältnissen beim Gesunden (Abb. 2).

Bei aktivem Beugen und Strecken im Kniegelenk hielt die Aktivität auch in der Antagonistenphase an (Abb. 2). Bei aktivem Anspannen des M. quadriceps femoris und plötzlichem Lockerlassen konnte eine pathologische Überdauerungsaktivität abgeleitet werden. Gelegentlich trat am Ende der willkürlichen Innervation eine Unterbrechung der Aktivität auf.

Abb. 2 Isometrische Innervation des Quadriceps (I) und Biceps (II) femoris vor (A) und nach (B) peripherer Nervenblockade

Bei brüsker passiver Beugung im linken Kniegelenk kam es im M. biceps femoris zu einer unvergleichlich stärkeren Zunahme der pathologischen Spontanaktivität als im M. quadriceps femoris (Abb. 3). Interessanterweise trat jedoch im M. quadriceps die Aktivität um etwa 30 ms früher auf (Abb. 4), im passiv entdehnten M. biceps femoris ließ sich unmittelbar danach ein dichtes Entladungsmuster registrieren.

Auch bei passiver Dorsalflektion des linken Fußes konnte vom passiv entdehnten M. tibialis anterior eine weitaus stärkere Aktivität abgeleitet werden als von der gedehnten Wadenmuskulatur, beide Entladungen setzten jedoch annähernd synchron ein (Abb. 6).

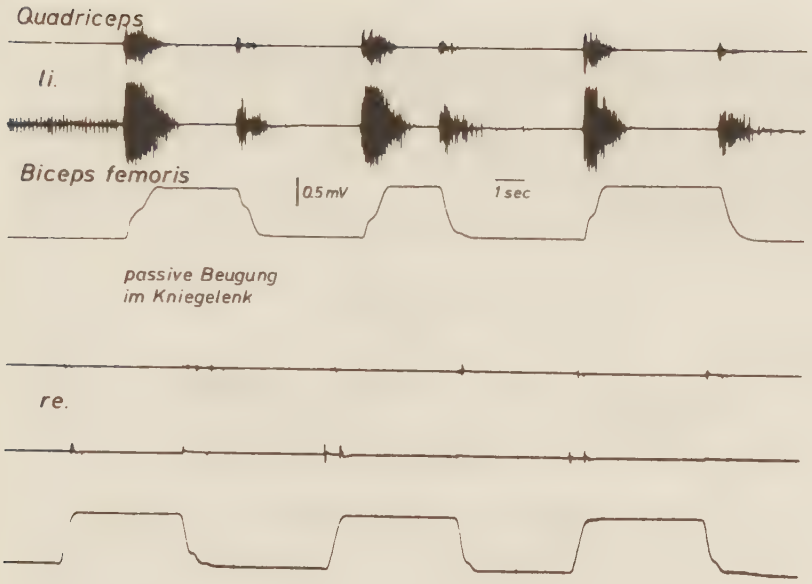


Abb. 3 Passives Beugen und Strecken des linken (A) und rechten (B) Beines im Kniegelenk

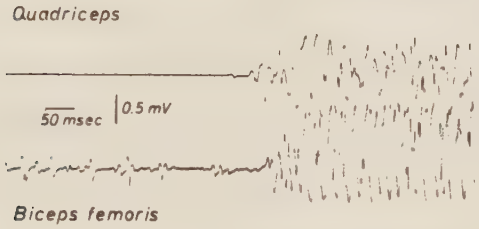


Abb. 4 Passives Beugen des linken Beines im Kniegelenk

3.3.3 Blockade des peripheren Nerven (Differentialblockade)

Nach Umspritzung des N. femoralis mit 5 ml Scandicain^{R} 1% in Höhe der Leistenbeuge traten im M. biceps femoris bei der brüsken passiven Beugung im Kniegelenk keine Verkrampfungen mehr auf. Bei einer nur geringfügigen Quadricepsparese war die durch die einschießende Aktivität verursachte initiale Bewegungshemmung spürbar geringer geworden, was sich auch besonders eindrucksvoll im Mechanogramm zeigte (Abb. 5).
Die Überdauerungsaktivität nach aktiver Extension sowie die Mitinnervation während aktiver Flexion im Kniegelenk war in diesem Stadium der peripheren Nervenblockade deutlich vermindert (Abb. 2).

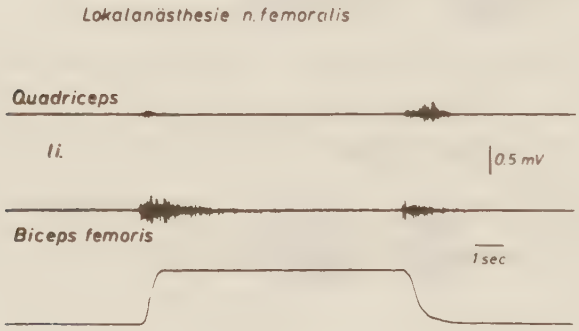


Abb. 5 Passives Beugen des linken Beines im Kniegelenk nach peripherer Nervenblockade

Eine Leitungsanästhesie des N. tibialis in der Kniekehle hatte im Elektromyogramm ebenfalls einen deutlich vermindernden Effekt auf die Zwischenaktivität (bei Dorsalflektion) und Nachaktivität (bei Plantarflektion). Während brüsker passiver Dorsalflektion des Fußes konnte vom M. tibialis anterior nur noch eine schwache Aktivität abgeleitet werden (Abb. 6).

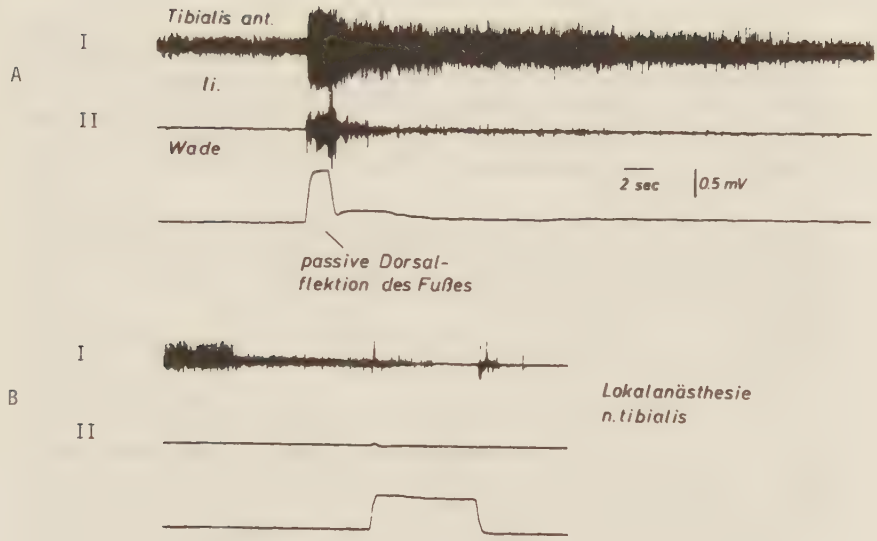


Abb. 6 Passive Dorsalflektion des Fußes vor (A) und nach (B) peripherer Nervenblockade. I Tibialis anterior, II Wade

3.3.4 Lumbalanästhesie

Unter einer Lumbalanästhesie mit 4 ml Xylocain^{R} schwer 5% kam es bei vollständig aufgehobener Willkürinnervation gleichzeitig zu einer völligen Normalisierung des erhöhten Muskelruhetonus. Im Elektromyogramm trat elektrische Stille ein. Bei wiederkehrender Innervation stellte sich die Muskelverkrampfung zusammen mit der unwillkürlichen Aktivität sofort wieder ein.

3.3.5 Ischämietest

Eine 5minütige Ischämie führte im Elektromyogramm zu keiner Änderung der pathologischen Ruheaktivität, insbesondere kam es in der postischämischen Phase zu keiner Verstärkung der Entladungen.

3.3.6 Verhalten des Muskels unter einer Diazepamtherapie

In Übereinstimmung mit der nur unbefriedigenden Besserung der klinischen Symptomatik hatten sich die Elektromyographiebefunde nicht vollständig normalisiert. In den befallenen Muskeln fand sich nach wie vor eine unwillkürliche Aktivität, die sich durch passive Bewegungen noch verstärken ließ.

3.4 Elektroneurographie

Um eine zusätzliche periphere Neuropathie auszuschließen, wurde während der Lumbalanästhesie der N. peroneus beidseits supramaximal mit Nadelelektroden gereizt und das Summenaktionspotential vom M. tibialis anterior mit Oberflächenelektroden abgeleitet. Wie ein nachfolgender Vergleich der beiden Muskelaktionspotentiale ergab, wichen die Amplitudenhohen nur geringfügig voneinander ab (rechts 9,5 mV, links 10 mV). Es bestand also kein Seitenunterschied.

Die Werte der motorischen Leitgeschwindigkeit des linken N. tibialis und des rechten N. peroneus lagen beide im Normbereich (44 m/s bzw. 56 m/s). Auch die sensible orthodrome Leitgeschwindigkeit des rechten N. medianus war nicht pathologisch verändert (64 m/s).

Die Latenzzeit und die Amplitude des H-Reflexpotentials entsprachen ebenfalls den Verhältnissen beim Gesunden.

Die silent period wurde während des Krankheitsverlaufs mehrmals kontrolliert. Im Mai 1975 fand man im rechten zu diesem Zeitpunkt stark versteiften M. gastrocnemius eine Unterbrechung der elektromyographischen Daueraktivität für etwa 48 ms. Auch im homolateralen, ebenfalls stark verspannten M. tibialis anterior war die silent period nach Peroneusreizung auf etwa 40 ms verkürzt. Im nicht verkrampften linken M. gastrocnemius lag die silent period - bei leichter willkürlicher Anspannung durch den Patienten - dagegen mit 130 ms im Normbereich.
Im Januar 1976 war die silent period im linken M. biceps femoris nach Auslösung des Muskeleigenreflexes (BSR) nicht verkürzt (115 ms). Nach elektrischer supramaximaler Reizung des linken N. peroneus ließ sich im ungefähr ebenso stark versteiften M. tibialis anterior eine völlig normale silent period registrieren.

Um eine eventuelle Toxinwirkung am neuromuskulären Übergang nachzuweisen bzw. auszuschließen, wurden Reizserien mit 3/sec, 20/sec und 50/sec jeweils 20 Sekunden lang durchgeführt. Sowohl auf der gesunden als auch auf der kranken Seite zeigte sich jedoch kein pathologischer Anstieg oder Abfall der Amplituden der motorischen Reizantwort. Bei einer Reizfrequenz von 50/sec trat nach 15 sec eine physiologische Amplitudenreduktion ein.

3.5 Muskelhistologie

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der aus dem M. tibialis anterior entnommenen Biopsie zeigte sich ein weitgehend normales Muskelparenchym. Es ergaben sich keine sicheren Hinweise für eine neurogene oder myogene Läsion. Auch enzymhistochemisch waren keine pathologischen Strukturveränderungen zu erfassen. Zeichen eines Denervierungsprozesses wie z.B. Target fibers oder sog. Small angular fibers fanden sich ebensowenig wie degenerative Faserveränderungen und pathologische Variationen der Kaliberdurchmesser. Im Histogramm ließ sich eine Verschiebung der Faserquerschnittsflächen zugunsten der Typ-II-Fasern nachweisen.

3.6 Therapie und Verlauf

Während des dreiwöchigen stationären Aufenthalts in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg (27.01.76 - 14.02.76) wurde eine Kombinationstherapie mit Diazepam (60 mg/Tag) und Baclofen (112,5 mg/Tag) eingeleitet, die nur zu einer mäßiggradigen und keiner dauerhaften Lockerung der verkrampften Muskelpartien geführt hatte. Der Gang war nach wie vor behindert und ähnelte dem eines Spastikers. Lediglich im Bereich des weniger stark betroffenen rechten Beines trat eine fast vollständige Muskelrelaxierung ein.

Bereits 6 Wochen nach der Entlassung hatte die Symptomatik wieder ihr ursprüngliches Ausmaß erreicht. Der Patient wachte nachts öfters wegen krampfartiger Schmerzen und unwillkürlicher Muskelzuckungen im linken Bein auf. Im Zusammenhang mit der ausgeprägten Zunahme der Muskelverkrampfungen waren auch die kribbelnden Mißempfindungen wieder verstärkt aufgetreten. Sie betrafen nun die linke Gesichtshälfte und lösten hier vor allem im Gebiet der Augenbrauen einen derart starken Juckreiz aus, daß der Patient ständig kratzen mußte und so innerhalb kurzer Zeit die Haare abgerieben waren. Ebenso konnte man diese Störung an verschiedenen, auch weit voneinander entfernt liegenden Körperpartien fast gleichzeitig beobachten, während sie sich noch vor ein paar Monaten auf relativ kleine Hautareale beschränkt hatte.

Da die symptomfreien Intervalle nun immer kürzer geworden waren und sich eine ständig progrediente Krankheitsentwicklung abzeichnete, wurde im Anschluß an eine ambulante Nachuntersuchung im Juli 1976 eine Cortisonbehandlung eingeleitet, die zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes führte. Durch eine einwöchige Therapie mit 100 mg Decortin^{R} tgl. ließen sich die tonischen Muskelverkrampfungen und die unangenehmen sensiblen Mißempfindungen günstig beeinflussen. Während einer dreiwöchigen Behandlung mit 50 mg Decortin^{R} tgl. kam es zu keiner erneuten Exazerbation der klinischen Symptomatik. Als die Therapie nach kontinuierlicher Reduktion der Cortisondosis im Dezember 1976 beendet wurde, klagte der Patient wieder über Kribbelparästhesien im Bereich des Thorax.

Während der darauffolgenden vier Jahre wurde keine weitere Progression der klinischen Symptomatik beobachtet. Im Gegensatz zum Krankheitsverlauf in den Jahren 1974 bis 1976 traten die eigenartigen sensiblen Mißempfindungen in der Folgezeit immer wieder auf, ohne daß die tonische Verkrampfung der Unterschenkel- und Fußmuskeln jedesmal wesentlich zugenommen hatte. Der klinische Zustand stabilisierte sich soweit, daß der Patient die Arbeit wieder aufnahm und schließlich auch das Valium^{R} aus eigenem Antrieb wegließ.

3.7 Epikrise

Bei dem jetzt 42jährigen Patienten trat erstmals im Juni 1974 10 Tage nach einem Bienenstich in den linken Fuß eine anhaltende schmerzhafte Verkrampfung der linken Fuß- und Unterschenkelmuskulatur auf, die mit einer prickelnden Überempfindlichkeit der Haut im distalen Extremitätenbereich einherging. Diese Beschwerden rezidiverten nach 16 Monaten, nun aber ausschließlich am rechten Unterschenkel, und hatten in der Folgezeit an Häufigkeit und Intensität zugenommen. Im Januar 1976 (3.Rezidiv) bestand bereits eine ausgeprägte Tonuserhöhung in den distalen und proximalen Extremitätenmuskeln, außerdem traten verstärkt sensible Mißempfindungen im Bereich einzelner Nerven auf. Da die anfangs gestörte autogene Hemmung im Rückenmark nun wieder intakt zu sein schien, wurde die Diagnose eines lokalen, chronisch-rezidivierenden Tetanus fallen gelassen und ein Stiff-man-Syndrom mit atypischer Symptommanifestation diagnostiziert.

4. Fall IV: A.J., geb. 20.06.30

Die jetzt 50jährige Patientin bemerkte erstmals im Alter von 46 Jahren eine Gangunsicherheit, die zunächst antidepressiv und neuroleptisch ohne Erfolg behandelt wurde. In den folgenden Monaten kam es trotz weitergehender Therapie mit Thymo- und Neuroleptika zu einer progredienten Zunahme der Muskelsteifigkeit, zusätzlich traten plötzlich in die Oberschenkel einschießende, sehr schmerzhafte Muskelkrämpfe auf.

Im Jahre 1979 zeigte sich bei einer neurologischen Untersuchung in der Universitätsnervenklinik Würzburg eine in ihrer Intensität stark schwankende proximalbetonte Muskeltonuserhöhung in beiden Beinen, die bei aktiven und passiven Beuge- und Streckbewegungen in Hüft- und Kniegelenken in Agonisten und Antagonisten deutlich zu tasten war und von der Patientin als stark schmerzhaft empfunden wurde. Auch im Rumpfbereich fand sich eine ausgeprägte Tonussteigerung, während die Schultergürtel- und Armmuskulatur locker und palpatorisch unauffällig war. Bei der Reflexprüfung fielen sehr brüske Muskeleigenreflexe im Bereich der unteren Extremitäten auf.
Das Gehen erfolgte kleinschrittig und steifbeinig mit fehlender Beugung in den Hüft- und Kniegelenken. Die Beinmuskulatur hatte sich dabei mehrmals so stark verkrampft, daß die Patientin das Gleichgewicht verlor und sich dann jedesmal "steif wie ein Brett" ins Bett fallen ließ. Während dieser Attacken schwitzte sie stark und hyperventilierte.

Die Patientin berichtete, daß sie wegen dieser plötzlich einschießenden schmerzhaften Muskelverkrampfungen zeitweise überhaupt nicht mehr gehen könne und sich deshalb nur noch selten auf die Straße traue. Trotz einer deutlichen "psychischen Überlagerung" erinnerte dieses Beschwerdebild nach Ansicht der Psychiater an eine Störung aus dem Formenkreis der neuromuskulären Erkrankungen.

Die in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg durchgeführte elektromyographische Untersuchung der betroffenen Muskeln ergab jedoch einen im wesentlichen unspezifischen Befund. Im ruhigen Liegen ließ sich eine langanhaltende Aktivität normal konfigurierter motorischer Einheiten ableiten. Nach dem Ende einer Willkürinnervation zeigte sich im Elektromyogramm nur kurze Zeit lang eine pathologische Überdauerungsaktivität.

Eine eingehende elektrophysiologische Untersuchung sowie ergänzende neuropharmakologische Testmethoden (z.B. Differentialblockade) zur weiteren Abklärung des Krankheitsbildes konnten nicht durchgeführt werden, da die Patientin eine zusätzliche Diagnostik abgelehnt hatte.

VII. DISKUSSION

1. Erörterung der Pathogenese anhand der Literatur

Die Pathogenese des Stiff-man-Syndroms ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. MOERSCH und WOLTMAN (1956) selbst postulierten eine Stoffwechselstörung, da sie bei vier ihrer Patienten reduzierende Substanzen im Urin nachweisen konnten. ASHER (1958) und TRETHOWAN (1960) vermuteten, daß es sich beim Stiff-man-Syndrom um einen besonderen Typ einer primären Myopathie handeln könnte. Das Verschwinden der pathologischen Ruheaktivität im Schlaf, nach Curarisierung, Lumbal- und Allgemeinanästhesie, peripherer Nervenblockade sowie nach Gabe von Diazepam spricht jedoch eindeutig gegen eine solche Annahme.

Infolge gewisser Ähnlichkeiten mit dem klinischen Zustandsbild bei Tetanus und Strychninvergiftung stellten HOWARD (1963) und OLAFSON (1964) die Hypothese auf, daß beim Stiff-man-Syndrom der sog. feed-back-Mechanismus über die Renshaw-Interneurone gestört ist, der als Teil der steuernden Einflüsse auf die Motorik anzusehen ist. Durch den Ausfall normalerweise vorhandener Hemmmechanismen im Rückenmark soll es durch afferente Reize aus der Peripherie zu pathologischen Reflexantworten der Muskulatur kommen können.

Die Renshaw-Zelle wird hauptsächlich von alpha-Motoneuronen durch Ausschüttung des Überträgerstoffes Acetylcholin monosynaptisch über recurrente Kollateralen erregt und hemmt direkt die sie erregenden alpha-Motoneurone.

Eine fehlende Depolarisation der Renshaw-Zelle, also z.B. eine hypothetische Störung der Transmitterfreisetzung an den Endigungen der recurrenten Axonkollateralen oder eine Blockade der Acetylcholinrezeptoren an der postsynaptischen Membran könnte eine Enthemmung der alpha-Motoneurone bewirken. Auch ein entsprechender Defekt an den synaptischen Verbindungen der Renshaw-Zellen mit den alpha-Motoneuronen führt zumindest rein theoretisch dazu, daß die durch den inhibitorischen Neurotransmitter Glycin vermittelte Hyperpolarisation der Membran der Motoneurone ausbleibt. Die aus dem Wegfall des hyperpolarisierenden inhibitorisch-postsynaptischen Potentials resultierende Übererregbarkeit des peripheren Nerven könnte somit beim Stiff-man-Syndrom zumindest als eine Teilursache der pathologischen Tonisierung der Muskulatur und der einschießenden reiz- und bewegungsabhängigen Muskelspasmen angesehen werden.

Gegen die Hypothese einer isolierten funktionellen Läsion des Renshaw-Mechanismus spricht die beim Stiff-man-Syndrom völlig normale silent period. Die elektromyographisch zu registrierende Mitinnervation des Antagonisten sowie auch die annähernd synchrone Aktivierung benachbarten Muskeln, die weder willkürlich innerviert noch passiv gedehnt wurden, läßt sich nur durch eine verstärkte inhibitorische Wirkung der Renshaw-Zellen auf die Interneurone bzw. durch eine Funktionsstörung im Bereich der Ia-inhibitorischen Interneurone selbst erklären. Da sich jedoch nach den bisher vorliegenden Untersuchungen weder durch Gabe des Acetylcholinesterasehemmers Neostigmin noch durch Verabreichung von Glycin, dem synaptischen Überträger der spinalen Hemmung, das Krankheitsbild in irgendeiner Weise positiv beeinflussen läßt, können die klinischen und elektromyographischen Befunde wohl nicht auf eine Störung im Bereich der recurrent-inhibitorischen Interneurone zurückgeführt werden.

MERTENS und RICKER (1968) kamen aufgrund von elektrophysiologischen und neuropharmakologischen Untersuchungen zu dem Schluß, daß das Stiff-man-Syndrom durch eine Übererregbarkeit der dünnkalibrigen gamma-Efferenzen entstehen könnte, die an den "nuclear chain fibers" (Kernkettenfasern) der Muskelspindeln enden. Durch die pathologisch erhöhte Impulsfrequenz der zum Rückenmark ziehenden Spindelafferenzen würden dann die alpha-Motoneurone vermehrt erregt. Diese Hypothese wird vor allem durch die Beobachtung gestützt, daß sich der erhöhte Muskeltonus nach einer selektiven Procainblockade der gamma-Fasern vollständig normalisiert. Im Elektromyogramm erlischt die pathologische Ruheaktivität, obwohl der Muskel noch nicht spürbar gelähmt ist. Die grobe Kraft ist in diesem ersten Stadium der Procaineinwirkung auf den Nerven also nocht nicht vermindert. Offenbar kann der pathologisch erhöhte Impulsstrom zu den alpha-Motoneuronen unterbrochen werden, wenn die vermehrten Entladungen des efferenten Gamma-Schenkels gehemmt werden. Beim Tetanus dagegen erlischt der abnorm erhöhte Muskeltonus erst dann, wenn auch die alpha-Motoneurone blockiert sind. Da die mehr oder weniger kontinuierliche Daueraktivität normaler motorischer Einheiten im Schlaf verschwindet, vermuten MERTENS und RIKKER, daß die parabiotische Nervenstrecke durch zentralnervöse Impulse zusätzlich getriggert wird.

Andere Autoren vertreten dagegen die Auffassung einer zentralen Genese des Stiff-man-Syndroms. GUILLEMINAULT u. Mitarb. (1973) sehen die Ursache für die tonische Muskelsteifigkeit und die überlagernden Spasmen in einem veränderten Gleichgewicht zwischen einem gabaminergen inhibitorischen und einem katecholaminergen exzitatorischen System. Aufgrund sorgfältiger und umfangreicher elektrophysiologischer und neuropharmakologischer Untersuchungen wird vermutet, daß dem Stiff-man-Syndrom eine Störung des Katecholaminstoffwechsels im Gehirn zugrunde liegen könnte, da sich nach Gabe von L-Dopa das klinische Zustandsbild sowie die pathologische Ruheaktivität im Elektromyogramm erheblich verschlechterte. Etwa 15-30 Minuten nach der Injektion von L-Dopa traten jedesmal schwere generalisierte Muskelspasmen auf, die von starkem Schwitzen begleitet waren und eine Stunde lang ununterbrochen anhielten. Gleichzeitig bestand eine tonische Verkrampfung der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur. L-Dopa, das die Konzentration von S-Adenosylmethionin erniedrigt, führt indirekt zu einer Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration im Gehirn, da weniger aktives Methionin für den letzten Schritt der Adrenalinsynthese zur Verfügung steht. Durch Diazepam (Valium^{R}) ließen sich die durch L-Dopa provozierten hochgradigen Muskelverspannungen nur wenig beeinflussen. Unter Diazepamdosen, die sonst zu weitgehender Lockerung der Muskulatur führten, trat bei gleichzeitiger Gabe von L-Dopa nur eine unvollständige Muskelrelaxierung ein.

Auch die von SCHMIDT u. Mitarb. (1975) sowie ISAACS (1979) statistisch ausgewerteten neuroendokrinologischen Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß einer Hyperaktivität zentraler noradrenerger Neurone eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Stiff-man-Syndroms zukommt. Bei den von ihnen untersuchten Patienten bestand eine direkte Korrelation zwischen dem Schweregrad der Muskeltonuserhöhung und der Ausscheidung von 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenyl-Glykol (MHPG) im Urin; bei einer Zunahme von Muskelsteifigkeit und Spasmen konnten pathologisch erhöhte MHPG-Spiegel im Urin nachgewiesen werden. MHPG ist der wichtigste Metabolit aus dem Noradrenalinstoffwechsel des Gehirns. Das im Urin ausgeschiedene MHPG stammt zu etwa 50% aus dem ZNS und kann somit als Indikator des zentralen Noradrenalinstoffwechsels angesehen werden. Erhöhte MHPG-Spiegel im Urin spiegeln also einen gesteigerten Umsatz von Noradrenalin im ZNS wider.

Durch Diazepam ließ sich die MHPG-Konzentration im Urin dieser Patienten signifikant senken, gleichzeitig kam es zu einem deutlichen und langanhaltenden Rückgang der Muskelsteifigkeit und einem fast völligen Sistieren der Spasmen. Nach oraler Gabe von L-Dopa konnte dagegen eine signifikante Erhöhung des MHPG-Spiegels im Urin nachgewiesen werden, die mit einer deutlichen Verschlechterung der klinischen Symptomatik einherging.

Die im Urin ausgeschiedenen Katecholamin-Metaboliten Nor-Metanephrin und Vanillinmandelsäure, die die Aktivität des sympathischen Nervensystems der Körperperipherie widerspiegeln, blieben nach Gabe von Diazepam oder L-Dopa konstant und waren nicht an Symptomveränderungen oder an eine Alteration der MHPG-Ausscheidung im Urin gekoppelt. Die Autoren vermuten deshalb, daß die tonische Steifigkeit mit den überlagernden heftigen Muskelspasmen durch eine gesteigerte Aktivität zentraler noradrenerger Neurone zustandekommt, wodurch die gamma-Motoneurone über deszendierende exzitatorische Bahnen einen ständigen pathologischen Impulsstrom erhalten. Hieraus resultiert eine über die gamma-Schleife laufende pathologische Tonisierung der Muskulatur.
Auch die Symptombesserung durch das zentral wirksame GABA-Derivat Baclofen (Lioresal^{R}) paßt zu der Annahme eines veränderten Gleichgewichts zwischen dem gabaminergen und katecholaminergen System. Gamma-Aminobuttersäure, ein wichtiger Neurotransmitter im Bereich supraspinaler Systeme mit inhibitorischer Funktion, verstärkt die Aktivität der gabaminergen Neuronenverbände im ZNS, wodurch es zu einer Dämpfung und Begrenzung der über sensible Afferenzen ins Rückenmark einlaufenden Erregungen kommt. Hieraus resultiert ein Nachlassen der reiz- und bewegungsabhängigen Muskelspasmen und eine Verminderung des abnorm erhöhten Muskelruhetonus. Bei dem von ISAACS (1979) untersuchten Patienten war der MHPG-Spiegel im Urin nach Gabe von Baclofen signifikant erniedrigt.
Nach diesen Überlegungen läßt sich beim Stiff-man-Syndrom durch eine Erniedrigung der Noradrenalin-Konzentration und durch eine Erhöhung der GABA-Konzentration im Gehirn eine optimale Besserung der klinischen Symptomatik erzielen; tatsächlich gelingt es bei den meisten Patienten mit Stiff-man-Syndrom, das klinische Bild durch eine kombinierte Verabreichung von Diazepam und Baclofen wirkungsvoller und nachhaltiger zu beeinflussen als durch eine Monotherapie.

Auch andere Autoren sind der Ansicht, daß es sich beim Stiff-man-Syndrom wohl eher um eine zentrale Störung handeln dürfte. Sie bestätigen im wesentlichen die von GUILLEMINAULT und SCHMIDT formulierte Hpyothese einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen gabaminergen inhibitorischen und katecholaminergen exzitatorischen Neuronenverbänden im ZNS im Sinne einer gesteigerten noradrenergen Aktivität. Die kritische Würdigung dieser Befunde ist allerdings erschwert durch die Tatsache, daß die meisten dieser Autoren nicht exakte neuropharmakologische Untersuchungen mit Bestimmung der MHPG-Ausscheidung im Urin durchführten, sondern sich bei der Beurteilung pharmakogener Einflüsse auf die Symptomausprügung auf die klinische Beobachtung stützten (66,67,73,103). Es muß deshalb bei diesen Studien fraglich bleiben, ob überhaupt durch die verabreichten Neuropharmaka eine wesentliche Senkung des Noradrenalin-Spiegels im Gehirn erreicht wurde. Von den Verfechtern dieser Vorstellung wird vorausgesetzt, daß Benzodiazepin-Derivate die Aktivität katecholaminerger Neurone in den subcorticalen Anteilen des Gehirns hemmen und somit die Noradrenalin-Umsetzung im Gehirn verlangsamen, was auf eine verminderte noradrenerge Aktivität hinweist. Bei der von STÖHR und HECKL (1977) untersuchten Patientin ließ sich das Symptombild durch die intravenöse Gabe von Chlorimipramin (Anafranil^{R}) beträchtlich verstärken. Die Autoren sehen diese klinische Beobachtung als einen weiteren Hinweis dafür an, daß die tonische Steifigkeit und die überlagernden schmerzhaften Muskelspasmen durch eine gesteigerte noradrenerge Aktivität im ZNS zustandekommen. Allerdings wurde auch in diesem Fall keine Korrelation zwischen einer Verschlechterung des klinischen Zustandsbildes und einer Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration im Gehirn hergestellt.

Da die MHPG-Ausscheidung im Urin bei psychisch und physisch Gesunden interindividuell bekanntlich erhebliche Schwankungsbreiten zeigt und die Werte, bedingt durch die komplizierte Bestimmungsmethode, zwischen den Laboratorien verschiedener Arbeitsgruppen variieren können, darf angesichts der geringen Zahl der z.Zt. vorliegenden Untersuchungen die pathogenetische Bedeutung dieser Befunde auch nicht überbewertet werden. Der Einfluß der körperlichen Aktivität auf die Höhe der MHPG-Ausscheidung im Urin ist sicherlich solange als ein Unsicherheitsfaktor anzusehen, bis eindeutig widerlegt worden ist, daß die MHPG-Ausscheidung durch Muskelaktivität erhöht wird. Bei den übrigen Katecholamin-Metaboliten ist schon seit längerer Zeit ein derartiger Mechanismus bekannt. Auch der Einfluß

diätetischer Faktoren ist nach dem heutigen Kenntnisstand nicht zu vernachlässigen. Die größte Einschränkung erhalten die aufgeführten neuropharmakologischen Befunde dadurch, daß man bei diesen Eingriffen in den Transmitterstoffwechsel ja nicht weiß, ob damit das primär gestörte System direkt beeinflußt wird oder ob es sich hier nur um eine indirekte Wirkung entweder durch Disinhibition oder durch Aktivation von jeweils vorgeschalteten oder nachgeschalteten Strukturen handelt.
Die von MERTENS und RICKER (1968) entwickelte Vorstellung, wonach der Ursprungsort der pathologischen Ruheaktivität in der Spindelafferenz des Reflexbogens liegen könnte ("Spindelmyotonie") und die tonische Muskelsteifigkeit durch spontane Impulsbildung in den gamma-Motoneuronen entstehen soll, konnte bisher offenbar nicht bestätigt werden. Die nach aktiver Innervation eines Muskels beobachtete Ausbreitung der Willkuraktivität auf andere, an der Bewegung nicht direkt beteiligte Muskelgruppen läßt sich nach Ansicht der meisten Autoren nicht mit einem peripheren Sitz der Störung vereinbaren, sondern kann nur durch eine motorische Dysregulation innerhalb supraspinaler Bahnsysteme erklärt werden. Die elektrophysiologischen Befunde sprechen für eine Enthemmung an der Verknüpfungsstelle zwischen dem exterozeptiven Input und wahrscheinlich direkt deszendierenden tonusregulierenden Systemen. Lokalisatorisch ist dabei besonders an die Formatio reticularis zu denken.
Wenig wahrscheinlich ist ein rein spinaler Sitz der Störung im Bereich der cholinergen Renshaw-Zell-Synapse oder eine Störung inhibitorischer Mechanismen auf segmentalem Niveau.

Während bei der Myotonia congenita die zu den myotonen Reaktionen führende Instabilität der Muskelfasermembran auf einer verminderten Chlorid-Leitfähigkeit beruht, herrscht über die Pathogenese der am Axon der alpha-Motoneurone sich manifestierenden Übererregbarkeit bei der Neuromyotonie noch keine Einigkeit, worauf ja schon die Tatsache hinweist, daß für ein und dieselbe Erkrankung insgesamt sieben verschiedene Bezeichnungen vorgeschlagen wurden.
Übereinstimmend wird jedoch die Ansicht vertreten, daß die Störung vom peripheren Nervensystem ausgeht, also nicht - wie bei den myogenen Myotonien - im Muskel selbst zu lokalisieren ist. Gerade dieses wichtige Kriterium kommt aber in den sechs anderen Vorschlägen nicht zum Ausdruck.

Es bleibt deshalb zu hoffen, daß sich die kurze, anschauliche und treffende Bezeichnung "Neuromyotonie" (MERTENS) auch im angelsächsischen und französischen Schrifttum immer mehr durchsetzt.
Nach den Vorstellungen von MERTENS handelt es sich bei dieser Erkrankung um eine generalisierte pathologische Übererregbarkeit der den Muskel versorgenden peripheren motorischen Nerven im Sinne einer Parabiose. Diese Hypothese wird durch die weiter oben erwähnten neuropharmakologischen Untersuchungsergebnisse gestützt, die es erlauben, den Ursprungsort der parabiotischen Reaktionen näher zu bestimmen. Die ständige Aktivität motorischer Einheiten läßt sich bekanntlich bei der Neuromyotonie durch eine Spinalanästhesie nicht beeinflussen und verschwindet erst dann, wenn die neuromuskuläre Endplatte durch Curare oder Succinylcholin blockiert wird. Es genügen im allgemeinen schon relativ kleine Dosen, die in der Regel noch keine Atemlähmung verursachen. Die Störung liegt also sicher nicht im postsynsptischen Entplattenabschnitt oder gar im Muskel selbst. Alle diese Befunde deuten vielmehr darauf hin, daß die pathologische Übererregbarkeit am peripheren Nerven zu lokalisieren ist. Da sich nicht selten auch gruppenförmig angeordnete schmale Potentiale mit relativ niedriger Amplitude erfassen lassen, vermutet MERTENS, daß sich der Prozeß überwiegend im Bereich der distalen Verzweigungen der alpha-Motoneurone abspielt. Auch der experimentelle Befund, daß nach einer proximalen und distalen Leitungsblockade des peripheren Nervenabschnitts keine elektrische Stille im Elektromyogramm eintritt, spricht nach seiner Ansicht für einen solchen Ursprungsort.
Auch ISAACS (1961) geht davon aus, daß die pathologische Krampfaktivität den terminalen Aufzweigungen des peripheren motorischen Nerven entstammen muß. Gleichzeitig vertritt er aber die bis heute nicht bewiesene Auffassung, daß für die neuromyotone Funktionsstörung eine vermehrte Freisetzung von Acetylcholin an der Endplatte verantwortlich zu machen ist. LAMBERT (1977) konnte dagegen in einem noch nicht veröffentlichten Fall von Neuromyotonie zeigen, daß bei elektrischer Reizung des motorischen Nerven mit einem einzelnen Impuls genügend Acetylcholin-Quanten freigesetzt werden und die resultierenden Miniaturendplattenpotentiale vollkommen intakt sind.
WALLIS u. Mitarb. (1970) wiesen erstmals darauf hin, daß bei der Neuromyotonie auch die proximalen Nervenabschnitte betroffen sein könnten. Sie hatten nämlich bei einem ihrer Patienten den N. ulnaris nacheinander am Ellenbogen und Handgelenk mit 1%iger Procainlösung blockiert und konnten nach-

weisen, daß die schon um die Hälfte reduzierte Spontanaktivität durch die Nervenblockade am Handgelenk nochmals um das 10fache vermindert wurde.

Durch detaillierte elektrophysiologische Untersuchungen gelang es IRANI u. Mitarb. (1977), die pathophysiologischen Kenntnisse über dieses Krankheitsbild wesentlich zu erweitern. Die Autoren sind - im Gegensatz zu den bisherigen pathogenetischen Vorstellungen - der Ansicht, daß die abnormen Entladungen nicht nur in den distalen Axonverzweigungen entstehen, sondern von allen Abschnitten des peripheren motorischen Neurons distal der interspinalen Anteile ausgehen können. Das resultierende klinische Bild der Erkrankung mit den generalisierten tonischen Muskelverkrampfungen sei jedoch unabhängig von dem jeweiligen Ausgangsort der pathologischen Aktivität immer dasselbe.

Diese Hypothese eines multifokalen Ursprungs der pathologischen Spontanentladungen im gesamten peripheren Nerven wird vor allem durch die Tatsache untermauert, daß bei drei der vier Patienten von IRANI u. Mitarb. nach einer peripheren Nervenblockade vollständige elektrische Stille im Elektromyogramm eingetreten war. Beim vierten Patienten sowie auch in fünf anderen Fällen von Neuromyotonie (18,64,70,86,111a) konnte die Aktivität durch die Leitungsanästhesie des peripheren Nerven zwar nicht vollständig unterdrückt werden, immerhin kam es aber bei diesen Patienten zu einer beträchtlichen Verringerung der Daueraktivität, so daß ein nicht unwesentlicher Teil der Aktivität von den proximal vom Blockadeort gelegenen Nervenbschnitten ausgehen mußte. IRANI u. Mitarb. konnten außerdem zeigen, daß die Spontanaktivität unmittelbar nach einer Blockade des N. peroneus in der Kniekehle vollständig verschwunden war, während sie unter einer Spinalanästhesie unverändert bestehen blieb. Bereits fünf Minuten nach Umspritzung des Plexus brachialis mit einem Lokalanästhetikum ließ sich von den betreffenden Muskeln ein stark gelichtetes Aktivitätsmuster mit verminderter Amplitudenhöhe ableiten. Nach Blockade am Ellenbogengelenk traten nur noch ganz vereinzelt Mehrfachentladungen auf, die schließlich durch eine Leitungsanästhesie am Handgelenk vollständig zum Verschwinden gebracht werden konnten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß bei der Neuromyotonie keineswegs immer nur die Endverzweigungen des peripheren motorischen Nerven an der pathologischen Übererregbarkeit beteiligt sein müssen.

Wegen des oft schubförmigen Krankheitsverlaufs mit Teilremissionen wurde der Verdacht geäußert, daß es sich bei der Neuromyotonie um eine Autoimmunerkrankung handeln könnte. Tatsächlich gelang es MERTENS und ZSCHOCKE (1965), bei zwei ihrer Patienten im Serum gegen Skelettmuskeleiweiß gerichtete Antikörper nachzuweisen. Die Hypothese einer immunpathologischen Krankheitsentstehung wird offenbar auch durch die Beobachtungen von McCOMAS (1977) gestützt. Er berichtet von einer 46jährigen Patientin mit einer Neuromyotonie, die zwei Monate nach Krankheitsbeginn thymektomiert wurde und 2 1/2 Jahre später eine Myasthenia gravis entwickelt hatte. Trotz dieser bisher unbekannten und recht faszinierenden Syntropie von Neuromyotonie und Myasthenie muß dieser Fall mit einer gewissen Skepsis betrachtet werden, da encephalitische Erscheinungen vorausgingen und nicht alle Kriterien eines Neuromyotonie-Syndroms erfüllt waren. So litt die Patientin gleichzeitig auch unter heftigen Muskelspasmen, die 10-20 Sekunden lang anhielten und dabei von schmerzhaften Muskelkontraktionen begleitet waren. Die Muskeleigenreflexe waren brüsk und allgemein lebhaft und zeigten somit nicht das bei der Neuromyotonie beobachtete niedrige Reflexniveau.
BROSER u. Mitarb. (1975) konnten die von MERTENS und ZSCHOCKE (1965) mitgeteilten Befunde nicht bestätigen. Die zunächst naheliegende und völlig berechtigte Annahme, daß immunpathologische Reaktionen bei der Neuromyotonie eine wichtige Rolle spielen können, bedarf deshalb noch weiterer Untersuchungen, bevor sie ernsthaft als pathogenetischer Mechanismus diskutiert werden kann.

2. Diskussion der Befunde bei den eigenen Krankheitsfällen

Wir hatten Gelegenheit, eine Patientin zu untersuchen, deren Krankengeschichte in instruktiver Weise die differentialdiagnostischen Probleme veranschaulicht, welche sich bis zur endgültigen Stellung der Diagnose Neuromyotonie ergeben können. Die bei dieser Patientin im Jahre 1976 diagnostizierte Neuromyotonie ließ sich anamnestisch mindestens 20 Jahre zurückverfolgen.
Die Schwierigkeiten der Diagnosestellung ergaben sich im vorliegenden Fall vor allem aus der ungewöhnlich langsamen klinischen Manifestation der tonischen Muskelverkrampfungen und einer raschen Progredienz der gleichzeitig vorhandenen Atrophien der kleinen Handmuskeln. Soweit sich anamnestisch und aufgrund der mitgeteilten Befunde retrospektiv beurteilen läßt, fehlte in den ersten Krankheitsjahren offenbar eine Dauerverkrampfung der Skelettmuskulatur. Eine weitere Besonderheit lag in der fehlenden Mitbeteiligung der okulofazialen Muskulatur. Außerdem ist auffällig, daß unsere Patientin keine Hyperhidrosis aufwies.

Wie an diesem Fallbeispiel gezeigt werden konnte, führt eine nicht rechtzeitig behandelte Neuromyotonie mit längerem Krankheitsverlauf zu drei klinisch herausragenden Manifestationsformen, zu Gelenkkontrakturen, Muskelatrophien und kompensatorischer Aktivitätshypertrophie.
Die weitgehend symmetrischen Beugekontrakturen der Hand- und Fingergelenke hatten sich offenbar aufgrund des Kraftverlustes der Unterarmstreckmuskulatur mit konsekutiver Störung des Antagonistengleichgewichts eingestellt. Es konnte lediglich eine richtungskonforme Bewegung ausgeführt werden, so z.B. war bei den in Flexion kontrahierten Fingergelenken fast nur ausschließlich die weitere Beugung möglich.
Die bei unserer Patientin recht eindrucksvollen Atrophien der vom rechten und linken N. medianus versorgten kleinen Handmuskeln wurden lange Zeit als eine Spätfolge der bereits über 20 Jahre bestehenden und nie behandelten Neuromyotonie angesehen. Erst im Jahre 1979 konnte aufgrund einer deutlichen Verzögerung der distalen motorischen und sensiblen Latenzzeit bei gleichzeitig ausgeprägter Reduktion der Amplitude der motorischen Reizantwort ein Karpaltunnelsyndrom nachgewiesen werden. Es ist somit mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß in unserem Fall die die deutliche Verschmächtigung der kleinen Handmuskeln in keinem kausalpa-

thogenetischen Zusammenhang mit der neuromyotonen Funktionsstörung steht, sondern auf ein wahrscheinlich bereits 20 Jahre bestehendes und nicht erkanntes Karpaltunnelsyndrom bds. zurückgeführt werden kann. Zu diskutieren ist, ob eine Schonungsatrophie zumindest als eine Teilursache für das insgesamt schmächtige Relief der linken Unterarmmuskulatur anzusehen ist. Trotz dieser Einschränkungen können sich jedoch bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer ohne adäquate medikamentöse Behandlung leichte bis mäßige, distalbetonte Muskelatrophien entwickeln, die dann sekundär infolge des verstärkten Muskelzugs der noch weitgehend funktionstüchtigen Antagonisten zur Kontrakturbildung führen und außerdem eine kompensatorische Funktionshypertrophie der mehr proximal gelegenen Muskelgruppen auslösen.

Die elektromyographischen Befunde stimmen mit den Untersuchungsergebnissen der meisten anderen Autoren überein. Auch bei unserer Patientin ließen sich bei rascher Registrierbeschwindigkeit in weniger stark verkrampften Muskeln überwiegend Entladungen schmaler Potentiale mit relativ niedriger Amplitude nachweisen, die häufig in kurzen, hochfrequenten Serien auftraten, ähnlich den Mehrfachentladungen bei der Tetanie. Bemerkenswert ist weiterhin, daß die im M. tibialis anterior registrierte Daueraktivität 20 Minuten nach Lokalanästhesie des N. peroneus am Caput fibulae praktisch vollständig verschwunden war. Ein deutlich vermindernder Effekt der peripheren Nervenblockade auf die pathologische Daueraktivität bis zum vorübergehenden völligen Sistieren wurde bisher nur bei vier Patienten beschrieben. In sieben Fällen war nur eine leicht bis mäßig verminderte Wirkung auf die Daueraktivität vorhanden. Bei 15 Patienten ließen sich dagegen die andauernden Spontanentladungen durch die Leitungsanästhesie des peripheren Nerven nicht beeinflussen, obwohl jedesmal durch elektrische Stimulation des betreffenden Nerven proximal der Blockierungsstelle eine komplette Leitungsblockade nachgewiesen werden konnte.

Während Hyperventilation bei gleichzeitiger Bikarbonatzufuhr waren sowohl klinisch als auch elektromyographisch keine tetanischen Manifestationen zu beobachten. Da Hypokapnie und Alkalose starke tetanigene Faktoren sind, kann somit im vorliegenden Fall eine erhöhte tetanische Reaktionsbereitschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Als Resümee dieser Kasuistik ergibt sich, daß bei der Neuromyotonie zwischen dem Auftreten der ersten klinischen Symptome und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig eine lange Zeitspanne vergehen kann. Auch andere

Autoren machten die Erfahrung, daß die zeitliche Latenz zwischen den anamnestisch ermittelten Krankheitszeichen und der Diagnosestellung mit dem Modus des Krankheitsbeginnes korreliert: bei schleichendem Beginn wurde die endgültige Diagnose bis zu 10 Jahre nach Auftreten der Erstmanifestationen gestellt (18,24,39,50,65c). Bei unserer Patientin wurde durch ein wahrscheinlich zu Krankheitsbeginn gleichzeitig vorhandenes Karpaltunnelsyndrom die frühzeitige Erkennung der Neuromyotonie zusätzlich erschwert.

Die zweite Patientin bot das typische klinische Bild eines Stiff-man-Syndroms. Ähnlich wie in einigen in der Literatur mitgeteilten Fällen traten auch bei unserer Patientin zu Beginn der Erkrankung uncharakteristische und z.T. wenig ausgeprägte Frühsymptome auf, es standen dabei vor allem Muskelschmerzen mit rheumatoidem Charakter und wechselnder Intensität im Vordergrund. Der weitere Verlauf war gekennzeichnet durch eine progrediente Versteifung der Rumpf-, Hals- und Oberschenkelmuskulatur mit überlagernden heftigen und schmerzhaften Muskelspasmen. Im Gegensatz zu unserem dritten Fall mit z.T. ungewöhnlicher Symptomausprägung waren bei dieser Patientin die proximalen Muskelgruppen von der abnormen Tonuserhöhung stärker betroffen als die distalen. Das Verteilungsmuster der anhaltenden tonischen Muskelverkrampfung entsprach dem in der Literatur beschriebenen Prädilektionstyp. Im Schlaf trat eine vollständige Muskelrelaxierung ein.
Die unter Ruhebedingungen, während aktiver und passiver Bewegung erhobenen elektromyographischen Befunde stimmen vollstandig mit den in anderen Arbeiten beschriebenen Untersuchungsergebnissen überein. So konnte auch in unserem Fall durch aktive Innervation eines Muskels oder durch taktile Reize eine anfallsartige Zunahme der Muskelverkrampfungen und deren Übergreifen auf andere Segmente nach Art eines Fremdreflexes ausgelöst werden. Während alternierender passiver Beuge- und Streckbewegungen im Elektromyogramm antagonistischer Muskelpaare ließ sich konstant folgendes Aktivitätsmuster registrieren: Antagonistenaktivierung durch Dehnung des Agonisten bei gleichzeitiger Agonistenhemmung durch Entdehnung des Antagonisten. Bemerkenswert ist, daß es offenbar erst bei steigender passiver Muskeldehnung zu einer stärkeren Aktivierung afferenter Neurone kommt. Eine nur geringe passive Dehnung des Agonisten führte noch zu keiner reflektorischen Änderung des Entladungsmusters im Antagonisten. Auch die von SERRE u. Mitarb. (1971) erhobenen Befunde sprechen dafür, daß die afferenten Impulse

bei geringer Muskeldehnung offenbar zur Aktivierung des Antagonisten noch nicht ausreichen. Auch in diesem Fall mußte der Agonist erst stärker gedehnt werden, um im Antagonisten eine pathologische Aktivität auszulösen, unabhängig davon, ob die passiven Bewegungen schnell oder langsam ausgeführt wurden.
Die Elektromyographiebefunde zeigten Abhängigkeiten zur Aktivität der Erkrankung unserer Patientin. Als es trotz weitergehender Therapie erneut zu einer progredienten Verschlechterung der klinischen Symptomatik gekommen war, fand sich in den befallenen Muskeln wieder eine ausgeprägte unwillkürliche Aktivität. Auch bei brüsker passiver Entdehnung eines Muskels trat wieder ein dichtes Entladungsmuster auf, das von mittelstarker bis starker Willküraktivität nicht zu unterscheiden war. Bei plötzlichem Innervationsstop nach einer kräftigen Willkürinnervation ließ sich jedoch keine langanhaltende Überdauerungsaktivität mehr nachweisen.
Auch unsere Untersuchungsergebnisse nach Differentialblockade des peripheren Nerven und suprasystolischer Stauung der Blutzufuhr am Oberarm (Ischämietest) wichen nicht von denen der meisten anderen Autoren ab. Es kann somit im vorliegenden Fall ein klassisches Stiff-man-Syndrom als gesichert angesehen werden.

In den kasuistischen Mitteilungen der Literatur über das Stiff-man-Syndrom finden sich einige wenige atypische Krankheitsfälle, bei denen nur Teilaspekte des klinischen Bildes und der elektromyographisch zu registrierenden Befunde eine Beziehung zum Stiff-man-Syndrom im engeren Sinne wahrscheinlich machen (3,15,27,28,56,85). Bei dieser Gruppe von Patienten bestehen einige klinische, elektrophysiologische und histologische Besonderheiten, die bei der von MOERSCH und WOLTMAN beschriebenen Erkrankung bisher nicht beobachtet wurden. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand über die Ätiopathogenese des Stiff-man-Syndroms sollte man jedoch diese Patienten mit ungewöhnlicher Prädilektion der Muskelsteifigkeit, Fehlen von typischen Muskelspasmen, abweichendem EMG-Muster und atypischen Strukturanomalien des Muskelparenchyms nicht vom Stiff-man-Syndrom ausschließen, da die übrigen Befunde im wesentlichen den von MOERSCH und WOLTMAN aufgestellten diagnostischen Kriterien entsprechen.
Auch unser drittes Fallbeispiel läßt sich dieser Patientengruppe zuordnen. Bei diesem Patienten waren sensible Mißempfindungen in Form von Kribbelparästhesien auffällig häufig und in dieser Ausprägung und Frequenz beim

Stiff-man-Syndrom bisher noch nicht beschrieben. Der Krankheitsverlauf des jetzt 43jährigen Patienten ist insofern von Interesse, als durch die klinisch-neurologische Untersuchung keine exakte Abgrenzung gegenüber ähnlichen Krankheitsbildern wie z.B. dem chronisch-rezidivierenden Tetanus möglich war. Erst durch wiederholte, in verschiedenen Krankheitsphasen durchgeführte neurophysiologische Untersuchungen konnte dieses Krankheitsbild nosologisch richtig eingeordnet und als ein Stiff-man-Syndrom mit z.T. ungewöhnlicher Symptomausprägung klassifiziert werden. Typisch war der fluktuierende Charakter der Muskelsteifigkeit sowie eine vollständige Muskelrelaxierung im Schlaf. Darüber hinaus imponierte bei unserem Patienten ein chronisch-rezidivierender Verlauf. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang der eindrucksvolle Seitenwechsel der Symptomatik.
Wie bei den meisten Patienten mit Stiff-man-Syndrom zeigte sich auch in unserem Fall, daß die Erkrankung zunächst lokal beginnt und eine sekundäre Generalisierung erst im Laufe der weiteren Krankheitsjahre eintritt. Ungewöhnlich war allerdings, daß sich die Muskelsteifigkeit zuerst im Bereich der linken kleinen Fußmuskeln manifestiert und sich erst später auch auf mehr proximal gelegene Muskelpartien des linken Beines ausgedehnt hatte. Eine etwa gleichstarke Tonuserhöhung der distalen und proximalen Beinmuskulatur wie in unserem Fall wurde bisher in der Literatur bei weiteren 12 Patienten mit gesichertem Stiff-man-Syndrom nachgewiesen (4,21,29,30,62,68,75,79,87,94,101,108a,121). Ein asymmetrischer Befall der Extremitäten ist bei 13 Patienten beschrieben worden (4,21, 29,30,62,68,73,75,79,87,94,101,108a,121). In Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren nahm der erhöhte Muskelruhetonus bei plötzlichen akustischen oder taktilen Reizen noch erheblich zu. Psychische Erregung wirkte ebenfalls regelmäßig intensivierend. Auch eine kräftige Willkürinnervation führte zur Exazerbation der klinischen Symptomatik.

Die elektromyographischen Untersuchungsergebnisse stimmten mit dem auf klinischer Seite bestehenden Bild der Erkrankung überein. Die während des Krankheitsverlaufs unterschiedlich stark ausgeprägte Muskelversteifung sowohl im proximalen bzw. distalen Bereich als auch innerhalb antagonistischer Muskelgruppen ließ sich durch das Elektromyogramm jedesmal eindrucksvoll nachweisen. So konnte man im April 1975 von der Oberschenkelbeugeseite nur eine schwache unwillkürliche Aktivität ableiten, gegenüber einer viel stärkeren und länger anhaltenden

Ruheaktivität in der Unterschenkelmuskulatur. Während im M. extensor digitorum brevis und den langen Fuß- und Zehenextensoren eine ständige Aktivität bestand, sah man in den antagonistischen Muskeln zu diesem Zeitpunkt ein weniger dichtes Aktivitätsmuster. Als dann ein Dreivierteljahr später auch die proximalen Muskelpartien des linken Beines betroffen waren, gelang es auch diesmal wieder, die Progression der klinischen Symptomatik mittels elektromyographischer Befunde zu objektivieren.
Die elektromyographische Untersuchung ermöglichte eine differenzierte Prüfung des Zusammenspiels von Agonisten und Antagonisten. Während alternierender aktiver Innervation der betroffenen Flexoren und Extensoren im Bereich der unteren Extremitäten fehlte auch bei unserem Patienten eine wirksame Antagonistenhemmung. Durch passive Beugung und Streckung der Extremitätengelenke ließen sich einschießende schmerzhafte Spasmen sowie eine deutliche Zunahme der elektromyographisch zu registrierenden Ruheaktivität in den jeweils entdehnten Muskeln auslösen. Ebenso wie wir konnten auch SERRE u. Mitarb. (1971) nachweisen, daß bei derartigen alternierenden Bewegungen die Aktivität zuerst im gedehnten Muskel auftritt. Der passiv entdehnte Muskel wurde auch in diesem Fall immer erst mit einer gewissen Verzögerung aktiviert. Die sog. "Entdehnungsaktivität" entsteht somit wahrscheinlich nicht durch Entdehnung des betreffenden Muskels. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die bei brüsker passiver Entdehnung eines Muskels einschießende Aktivität eine abnorme Reflexantwort auf die Dehnung des Antagonisten darstellt.
Auch das Ergebnis nach peripherer Nervenblockade wich nicht von den in anderen Arbeiten beschriebenen Befunden ab. Die Leitungsanästhesie zeigte einen deutlich vermindernden Effekt auf die unwillkürliche Aktivität im Elektromyogramm.
Bei der Erstmanifestation der Erkrankung kam es nach einem Bienenstich in den linken Fuß zu plötzlich einschießenden Verkrampfungen der Kaumuskulatur, die mit einer allgemeinen Schreckhaftigkeit des Patienten einhergingen. Da in diesem Krankheitsstadium die silent period verkürzt war, wurde zunächst aufgrund des ähnlichen Krankheitsbeginnes die Möglichkeit eines lokalen, chronisch-rezidivierenden Tetanus in Betracht gezogen. Es ergaben sich jedoch bei der Verlaufsbeobachtung einige neue klinische und neurophysiologische Aspekte, die sich mit dieser Diagnose nicht mehr vereinbaren ließen. Insbesondere fiel eine Tendenz zur Generalisierung der

zunächst lokal sich manifestierenden Erkrankung auf. Der zu Beginn der Erkrankung erhobene Befund einer verkürzten silent period als Zeichen einer gestörten spinalen Hemmung ließ sich trotz identischer Untersuchungstechnik im weiteren Krankheitsverlauf nicht mehr reproduzieren. Ebenso lagen die Titer der Tetanusantikörper wiederholt im schützenden Bereich. Der bei repetitiver Nervenreizung mit Frequenzen von 3/sec bis 50/sec fehlende Abfall oder Anstieg der Amplituden der motorischen Reizantwort am betroffenen Bein spricht gegen eine Störung der Impulsübertragung an der motorischen Endplatte. Die bei einer Reizfrequenz von 50/sec nach 15 sec zu beobachtende Amplitudenminderung tritt auch bei Gesunden als Ausdruck einer beginnenden Ermüdung im Bereich der neuromuskulären Impulsübertragung auf. Die neuromuskuläre Synapse scheint also im vorliegenden Fall nicht nachweisbar betroffen zu sein, so daß auch eine durch das Bienengift selbst verursachte direkte toxische Einwirkung an den motorischen Endplatten ausgeschlossen werden konnte. Es muß offen bleiben, ob der bei unserem Patienten bestehende passagere Trismus in Form kurzzeitiger Masseterspasmen als krankheitsbezogenes oder aber als zufälliges Begleitsymptom aufgefaßt werden muß. Hierfür spricht, daß bisher nur bei einem Patienten mit Stiff-man-Syndrom eine ebenso deutlich ausgeprägte Beteiligung der Kaumuskulatur beobachtet werden konnte (94).

Stiff-man-Syndrom und Neuromyotonie stellen nach unserer Ansicht klar definierte Krankheitsbilder dar, die sich insbesondere durch neurophysiologische und neuropharmakologische Testmethoden und durch die unterschiedliche therapeutische Beeinflußbarkeit durch Diazepam und Diphenylhydantoin recht gut voneinander abgrenzen lassen.
Die terminologischen Unsicherheiten und zahlreichen Fehldiagnosen in der Literatur vermögen nicht nur die Schwierigkeiten der klinischen Diagnose zu belegen, sondern auch gleichzeitig zur kritischen Zurückhaltung bei der Diagnose "Stiff-man-Syndrom" bzw. "Neuromyotonie" zu ermahnen. Nicht selten hatten die Patienten wegen einer zu oberflächlichen und unkritischen Beurteilung des klinischen Zustandsbildes eine Odyssee verfehlter Diagnosen und erfolgloser Behandlungen hinter sich. Auch unsere drei Kasuistiken machen deutlich, daß sich der Untersucher nicht durch das klinische Symptombild zu einer voreiligen, für den Patienten verhängnisvollen Fehldiagnose verleiten lassen darf. Wie unsere Fälle weiter zeigen, wird die

Erkennung beider Krankheitsbilder vor allem dann schwierig, wenn die typische Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nicht voll ausgeprägt ist und erst allmählich im Laufe der Erkrankung manifest wird oder wenn ein mehr chronisch-progredienter Verlauf mit schubweiser Verstärkung der klinischen Symptomatik vorliegt. Beschränkt man sich nur auf die klinisch-neurologische Untersuchung, so kann eine Fehldiagnose auch dann leicht gestellt werden, wenn sich die Symptome zu Beginn der Erkrankung im Bereich nur selten betroffenen Muskelpartien manifestieren und sich das typische Verteilungsmuster erst im weiteren Krankheitsverlauf entwickelt.
Das Stiff-man-Syndrom muß differentialdiagnostisch von einem weiten Kreis heterogener Krankheitsbilder abgegrenzt werden, die in der Literatur zu Unrecht dem Stiff-man-Syndrom zugeordnet wurden (10,11,36,38, 51,52,54,61,92,98,102,106,115,117,118). Diese Patienten, bei denen insbesondere das klinische Symptombild zur Fehldiagnose "Stiff-man-Syndrom" verleitet hatte, zeigten zusätzliche neurologische Manifestationen unterschiedlicher Natur, denen eine primäre myogene Affektion sowie Erkrankungen des peripheren oder zentralen Nervensystems zugrundelagen. Auch die Diagnose "Neuromyotonie" sollte erst dann gestellt werden, wenn in entsprechend gelagerten Fällen entzündliche, degenerative und atrophisierende Prozesse sowie insbesondere auch neuromuskuläre Funktionsstörungen und primäre Myopathien ausgeschlossen sind. Unsere Fallbeispiele charakterisieren beispielhaft die Bedeutung zusätzlicher elektrophysiologischer und neuropharmakologischer Testmethoden bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung von Stiff-man-Syndrom und Neuromyotonie gegenüber klinisch ähnlichen Krankheitsbildern. Die Muskelhistologie kann zur differentialdiagnostischen Abrundung beitragen. Bei sorgfältiger und kritischer Würdigung sämtlicher diagnostischen Kriterien dürften somit Fehldiagnosen kaum mehr möglich sein.

Obwohl die Ätiologie des Stiff-man-Syndroms und der Neuromyotonie bis heute nicht aufgeklärt werden konnte und beide Krankheitsbilder deshalb keiner kausalen Therapie zugänglich sind, existiert trotzdem eine ausreichende und wirksame Behandlungsmöglichkeit.
Die bei den myogenen Myotonien erprobten Medikamente erweisen sich bei der Neuromyotonie als völlig wirkungslos. Entsprechend den pathogeneti-

schen Vorstellungen eignen sich vor allem membranstabilisierende Pharmaka, die die pathologische Übererregbarkeit des peripheren motorischen Nerven unterdrücken. Hervorragend bewährt hat sich eine symptomatische Dauerbehandlung mit Diphenylhydantoin (Zentropil^{R}) und Carbamazepin (Tegretal^{R}) in einer Dosierung von jeweils 200-500 mg/Tag bzw. 300-600 mg/Tag. Auch bei unserer Patientin mit Neuromyotonie ließ sich der abnorm erhöhte Muskelruhetonus durch Gabe von 200 mg Diphenylhycantoin tgl. günstig beeinflussen. Bereits ein halbes Jahr später hatte die anhaltende tonische Verkrampfung der distalen Extremitätenmuskeln deutlich nachgelassen, auch feinmotorische Bewegungen beschränkten Ausmaßes waren nun wieder möglich. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Autoren zeigte sich auch in unserem Fall, daß nur dann eine optimale Besserung der klinischen Symptomatik erzielt werden kann, wenn die Behandlung sofort nach Auftreten der Erstmanifestationen eingeleitet wird. Nach den Literaturangaben bieten die größten therapeutischen Erfolge jene Patienten, bei denen sich noch keine irreversiblen Schäden (z.B. Muskelatrophien und Gelenkkontrakturen) entwickelt haben. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind die meist irreversiblen Kontrakturen physikalisch-therapeutisch kaum mehr zu beeinflussen. Auch durch fachorthopädische Maßnahmen lassen sich dann die Fehlstellungen in den Gelenken nicht mehr ausreichend korrigieren.

Beim Stiff-man-Syndrom werden Benzodiazepin-Derivate, die den abnorm erhöhten Noradrenalinspiegel im Gehirn senken, als die Therapeutika der Wahl angesehen. Eine Dauertherapie mit Diazepam (Valium^{R}) in einer Dosierung von 60 mg/Tag stellt die am längsten und häufigsten eingesetzte Art der Therapie dar. Bis zur Einführung des Clonazepams (Rivotril^{R}) in die Therapie des Stiff-man-Syndroms (8-10 mg/Tag) nahm das Diazepam in Ermangelung eines anderen Pharmakons mit einer vergleichbar guten Wirkung den größten Raum in der Klinik ein. Nach intravenöser Injektion von Diazepam kommt es innerhalb der Kreislaufzeit (ca. 20 sec) zu einer maximalen Konzentration des Wirkstoffes im ZNS. Diazepam eignet sich deshalb zur Soforttherapie des mit heftigen schmerzhaften Muskelspasmen einhergehenden Anfalls. Darüber hinaus kann die gute und schnelle Wirksamkeit des Diazepams bei intravenöser Applikation auch diagnostisch genutzt werden.
Das Baclofen (Lioresal^{R}) scheint dagegen nach den bis heute vorliegenden Ergebnissen nicht in allen Fällen von Stiff-man-Syndrom gleich gut zu wirken. Häufig kommt es ähnlich wie bei unserem dritten Patienten nur zu ei-

ner mäßigen, nicht dauerhaften und deshalb unbefriedigenden Besserung der klinischen Symptomatik. Nur ganz wenige Patienten sind bisher mit diesem Medikament ebenso erfolgreich wie mit Diazepam behandelt worden (47,64,87). Soweit möglich, sollten beim Stiff-man-Syndrom zur Objektivierung des Therapieerfolge auch neuroendokrinologische Untersuchungen mit Bestimmung des Indikators des zentralen Noradrenalinstoffwechsels (MHPG) im Urin durchgeführt werden. Wegen der möglichen Nebenwirkungen sollte bei beiden Erkrankungen mit der kleinstmöglichen Dosis eine größtmögliche Muskelrelaxierung erreicht werden. Durch eine entsprechende Kombinationstherapie wird die Gefahr von Nebenwirkungen deutlich geringer.

Bei unserer zweiten Patientin mit Stiff-man-Syndrom ließ sich durch eine orale Dauermedikation mit Diazepam (40 mg/Tag) und Baclofen (100 mg/Tag) in den ersten Krankheitsjahren eine optimale Besserung der klinischen Symptomatik erzielen. Nach Absetzen der Medikamente hatte die Muskelsteifigkeit innerhalb von 24-48 Std. wieder ihr ursprüngliches Ausmaß erreicht. Durch eine hochdosierte Clonazepamtherapie (16 mg/Tag) ließ sich insbesondere die unangenehme Schreckhaftigkeit günstig beeinflussen.

Die Erkrankung unseres dritten Patienten wich in ihrer therapeutischen Beeinflußbarkeit von dem in der Literatur beschriebenen klassischen Stiff-man-Syndrom ab. Die andauernde Verspannung der Muskulatur sowie die einschießenden Muskelspasmen ließen sich durch orale oder intravenöse Gabe von Diazepam in üblicher Dosierung nur wenig vermindern. Dagegen gelang es, durch eine hochdosierte Kortikoidtherapie mit kontinuierlicher Reduktion der Erhaltungsdosis (50 mg Decortin tgl.) im Verlauf von vier Monaten einen Stillstand der Krankheitssymptomatik zu erreichen. Eine positive Wirkung von Cortison in diesem Ausmaß wurde unseres Wissens bisher in der Literatur nicht mitgeteilt. Lediglich sechs Autoren berichten über einen nur leicht vermindernden Effekt von Kortikoiden auf Muskelsteifigkeit und Spasmusaktivität (4,13,15,61,68,75). Trotz dieses Unterschieds ist nicht anzunehmen, daß es sich bei unserem Fall um eine andere Erkrankung handeln könnte, da alle übrigen Untersuchungsergebnisse, insbesondere die wechselnde, mehr oder weniger kontinuierlich ableitbare unwillkürliche Aktivität intakter motorischer Einheiten in Ruhe sowie die passagere Aufhebung der pathologischen Ruheaktivität nach peripherer Nervenblockade und Spinalanästhesie eindeutig dagegen sprechen.

Die Muskelhistologie zeigt beim Stiff-man-Syndrom entweder überhaupt keine oder nur vereinzelt minimale unspezifische Faserveränderungen. Besondere Strukturabweichungen treten nicht auf. Ein spezifisches histopathologisches Substrat wurde bis heute nicht gefunden.

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Literatur bestehen auch bei unseren beiden Patienten mit Stiff-man-Syndrom weder ein myopathisches Gewebssyndrom mit pathologischen Kalibervariationen und degenerativen Faserveränderungen noch histologisch faßbare Strukturanomalien im Sinne einer Affektion des peripheren Nervenkabels. Bei unserer Patientin mit klassischem Stiff-man-Syndrom zeigte die Muskelhistologie nur diskrete, nicht sicher pathologische Veränderungen, die sich im wesentlichen auf mäßige Kaliberschwankungen und eine leichte Vermehrung zentralständiger Muskelkerne beschränkten. Im Histogramm fand sich keine Verschiebung der Faserquerschnittsflächen. Darüber hinaus sah man in lockerer disseminierter Anordnung mehr oder weniger stark atrophische Einzelfasern ohne bevorzugten Befall eines Fasertyps. Einige dieser meist nur leicht atrophischen Fasern waren von einem Sarkolemm begrenzt, das sowohl in den routinemäßigen Übersichtsfärbungen als auch bei Anwendung enzymhistochemischer Reaktionen multiple Einkerbungen aufwies.

Es ist anzunehmen, daß diese morphologisch faßbaren, minimalen Strukturabweichungen erst im Laufe der Erkrankung entstehen. GORDON und Mitarb. (1967) vermuteten, daß diese Veränderungen durch eine lokale Ischämie verursacht werden, da durch die andauernden starken Muskelverspannungen und die oft intensiven Spasmen das Kapillarbett permanent komprimiert wird. Auch die von BRAGE u. Mitarb. (1959) nachgewiesene Myosklerose würde diese Hypothese stützen. Bei längerer Erkrankungsdauer können offenbar auch leichte Faseratrophien ohne stärkere Alteration des umgebenden Muskelparenchyms vorkommen. Dieser Befund ließ sich allerdings bisher nur bei vier Patienten mit klassischem Stiff-man-Syndrom erheben (5,29,62,68,108b). Ausgeprägte Muskelatrophien sind auch bei ergänzender enzymhistochemischer Differenzierung der Fasertypen nicht zu erkennen.

In unserem dritten Fallbeispiel zeigte sich bei der myometrischen Analyse eine Prävalenz der Typ-II-Fasern mit einer Zunahme des Kaliberdurchmessers. Da sich der betreffende Muskel im Zustand einer tonischen Dauerkontraktion befand, kann dies als Ausdruck einer "Arbeitshypertrophie" der schneller arbeitenden, aber auch rascher ermüdbaren Typ-II-Fasern aufgefaßt werden.

Die myometrischen Befunde korrespondieren somit bei unserem Patienten mit dem visuellen Eindruck. Es bestätigt sich der bereits aus der Literatur gewonnene Eindruck, daß es sich bei den anhaltenden Muskelverspannungen nicht um eine spastische Tonuserhöhung, sondern vielmehr um eine hypertrophisch-tonische Dauerkontraktion umschriebener Muskelbezirke handelt.

Die histologische Untersuchung des Muskelparenchyms ergibt auch bei der Neuromyotonie nicht immer einen eindeutig pathologischen Befund. Gelegentlich lassen die Biopsien nur ganz minimale Veränderungen erkennen. Als unspezifische myopathische Phänomene finden sich eine leichte Aktivierung der subsarkolemmalen Kerne, vermehrte Kalibervariationen der Muskelfasern sowie eine mäßige Zunahme zentralständiger Kerne, die im Längsschnitt manchmal fischzugartig angeordnet sind. Im ganzen gesehen sieht man jedoch bei einigen Patienten stärkere Strukturabweichungen als beim Stiff-man-Syndrom. Im Vordergrund stehen teils gruppierte, teils diffuse Muskelfaseratrophien, die je nach Progredienz und Dauer der Erkrankung mehr oder weniger stark ausgeprägt sind. Das Restparenchyms bleibt weitgehend unbeschadet; ausgeprägte Strukturanomalien im Sinne einer Begleitmyopathie fehlen gewöhnlich.
Oft läßt sich nicht sicher beurteilen, ob die im histologischen Bild gefundenen Veränderungen als eindeutig pathologisch angesehen werden müssen. Die Entscheidung wird in der Regel durch eine ergänzende enzymhistochemische Untersuchung erheblich erleichtert. Bei Anwendung enzymhistochemischer Reaktionen, die eine differenziertere lichtmikroskopische Beurteilung der Faserstruktur und des Fasertyps erlauben, tritt meist das Bild einer neurogenen Störung mit Denervation deutlicher zutage. So ergaben sich in den von BUSCAINO u. Mitarb. (1970) sowie von SCARLATO u. Mitarb. (1975) mitgeteilten Fällen erst im histochemischen Bild Hinweise auf eine neurogene Störung.
Die histochemischen Befunde sprechen dafür, daß bei der Neuromyotonie beide Fasertypen unterschiedlich stark beteiligt sind. In der ATPase-Reaktion ergeben sich Anhaltspunkte für ein zahlenmäßig deutliches Überwiegen von Typ-I-Fasern in der Biopsie. Die Atrophie betrifft zwar bei fast allen untersuchten Patienten meist beide Fasertypen, erreicht aber doch in der Regel im Fasertyp II stärkere Ausmaße. Innerhalb dieser Faserpopulation können offenbar überwiegend die schnell arbeitenden, rein glykolytischen Typ-IIb-Fasern eine Verkleinerung erfahren, während die Typ-IIa-Fasern

zur gleichen Zeit noch wesentlich größer sind, Da die Typ-II-Fasern bei mangelndem Training der Muskulatur bekanntlich eine stärkere Atrophietendenz zeigen als die Typ-I-Fasern, könnte die überwiegende Typ-II-Atrophie daher möglicherweise durch einen Inaktivierungsprozeß zustandekommen. Bei chronischem, schleichend über Monate und Jahre sich entwickelnden Verlaufsformen treten offenbar auch Zeichen der Reinnervierung in Form von Typenfasergruppierung auf, wie sie für eine das zweite motorische Neuron betreffende Erkrankung charakteristisch sind.Es läßt sich also im Einzelfalle nicht immer eindeutig beurteilen, ob die bei der Neuromyotomie beschriebenen Muskelatrophien nur durch die zunehmende Immobilisation der Patienten bedingt sind. Ein gewisses Maß an Inaktivität kann zwar bei keinem Patienten sicher ausgeschlossen werden, da die meisten der verkrampften Muskeln nicht mehr aktiv eingesetzt werden können. Die histologisch und histochemisch faßbaren Denervationszeichen im Muskelparenchym könnten jedoch dafür sprechen, daß bei diesen Neuromyotoniekranken primär eine neurogene Störung mit einer mäßiggradigen Denervationsatrophie besteht, der sich dann erst sekundär je nach dem Grad der jeweils bestehenden Bewegungsbehinderung eine Inaktivitätsatrophie überlagern kann. Die von CERNIBORI (1976) beobachtete isolierte Atrophie von Typ-II-Fasern ohne sonstige strukturelle Besonderheiten weist mit Sicherheit auf eine funktionelle Genese hin.

Wie bei den meisten Fällen mit klassischem Stiff-man-Syndrom erscheint auch bei unseren beiden Patienten besonders bemerkenswert, daß sich von psychischer Seite kein Anhalt für eine Konversionsneurose ergibt, die ja auch in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden muß. Die wenigen, bisher in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen sprechen nicht dafür, daß psychogenen Faktoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Stiff-man-Syndroms zukommt. Da die relativ unspezfischen und meist nur passageren Prodromalsymptome leider nicht selten als "Vitalgefühle" aufgefaßt werden, kann es vorkommen, daß Patienten mit Stiff-man-Syndrom zuerst in psychiatrische Kliniken eingewiesen werden und dort ohne nennenswerte Besserung und oft zu ihrem Schaden nur mit Thymoleptika behandelt werden. Schließlich ist hinlänglich bekannt, daß bei einer chronischen, schmerzhaften Erkrankung der Mensch mit psychogenen Störungen reagiert. Depressive Verstimmung, Unbehagen, Dysphorie, Angst vor einer eventuell nicht aufgedeckten carcinomatösen Erkrankung oder eine emotionale Instabilität können auftreten. Die vierte von uns geschilderte klinische

Beobachtung zeigt, daß durchaus große differentialdiagnostische Schwierigkeiten zwischen einer psychogenen Gangstörung und dem als Stiff-man-Syndrom bezeichneten Krankheitsbild auftreten können. Auch das Elektromyogramm kann diesbezüglich nicht zu einer endgültigen Klärung beitragen, da das Aktivitätsmuster langanhaltender Entladungen normal konfigurierter motorischer Einheiten auch durch eine psychogene Störung imitiert werden kann. Auch wenn Teilaspekte der klinischen Symptomatik den Verdacht auf ein Stiff-man-Syndrom erweckten, ließ sich dieser Krankheitsfall diagnostisch nicht genau zuordnen, da keine Objektivierung durch Zusatzuntersuchungen erfolgen konnte.

3. Pathogenetische Schlußfolgerungen aufgrund eigener Untersuchungsergebnisse

Ohne daß statistisch signifikante Aussagen gemacht werden können, ist es auffallend, daß sich etwa bei einem Drittel der Patienten mit Stiff-man-Syndrom ein latenter oder klinisch manifester Diabetes mellitus nachweisen läßt. In Anbetracht der Häufigkeit dieser Stoffwechselstörung liegt eine solche Frequenz allerdings nicht sicher außerhalb der Erwartung eines zufälligen Zusammentreffens. Auch wegen der relativ geringen Zahl der bisher mitgeteilten Fälle läßt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beurteilen, ob ein Kausalzusammenhang mit der Ätiopathogenese des Stiff-man-Syndroms besteht. In unseren beiden Fällen könnte weder ein pathologisch erhöhter Nüchternblutzucker noch mittels des oralen Glukosetoleranztests eine latente diabetische Stoffwechsellage festgestellt werden.

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Literatur ergaben sich auch bei unseren Patienten mit Stiff-man-Syndrom keine Hinweise auf einen neurogenen Ursprung der Erkrankung. Durch die Bestimmung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit konnte auch im Bereich der am stärksten verkrampften Muskelpartien eine Verzögerung der Erregungsleitung im peripheren Nervenabschnitt ausgeschlossen werden. Die bei Nervenreizung normal hohen Reizantworten sprechen ebenfalls nicht dafür, daß die klinisch sich manifestierenden Muskelverkrampfungen sowie die unwillkürliche Aktivität im Elektromyogramm auf einer Affektion des peripheren Nervenkabels beruhen. Auch elektromyographisch und histologisch fanden sich keine Anzeichen einer neurogenen Läsion mit neurogenem Umbau und Ausfall motorischer Einheiten.
Auch wenn die andauernde, oft kontinuierlich ableitbare Aktivität intakter motorischer Einheiten z.T. auch bei peripheren motorischen Störungen auf-

treten kann, lassen sich einige der von uns erhobenen elektromyographischen Befunde nicht mit einem peripher-nervösen Ursprung der Erkrankung vereinbaren. So fand sich beispielsweise eine Intensivierung der Muskelverkrampfungen bei kräftiger Willkürinnervation mit einer im Elektromyogramm nachweisbaren synchronen und annähernd gleichstarken Aktivierung von Agonisten und Antagonisten. Bemerkenswert ist, daß davon auch benachbarte, an der Bewegung nicht direkt beteiligte Muskeln betroffen waren. Ebenso kam es auch bei plötzlichen akustischen und taktilen Reizen zu einer synchronen Aktivierung der Oberschenkel- und Unterschenkelmuskulatur mit anfallsartiger Erhöhung des Muskelruhetonus und elektromyographisch zu registrierender Verdichtung des Aktivitätsmusters. Durch eine mangelhafte Hemmung polysynaptischer Reflexe wird offenbar die Fähigkeit zur Dämpfung und Begrenzung afferenter Impulse vermindert. Hieraus könnte bei einer Zunahme des exterozeptiven Inputs eine Exazerbation der klinischen Symptomatik mit spasmusartiger Verstärkung der tonischen Muskelverkrampfungen resültieren. Unsere Ergebnisse nach Differentialblockade des peripheren Nerven lassen vermuten, daß die pathologische Tonussteigerung der Muskulatur nicht direkt über die alpha-Motoneurone, sondern über das gamma-System vermittelt wird. Die Übererregbarkeit der gamma-Motoneurone beim Stiff-man-Syndrom kommt jedoch wahrscheinlich nicht durch eine lokale Funktionsänderung im Sinne einer Parabiose zustande, wie MERTENS und RICKER (1968) postuliert hatten. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die gamma-Motoneurone über zentralnervöse noradrenerge Neurone mit excitatorischer Funktion einen ständigen pathologischen Impulsstrom erhalten. Durch diese zentral induzierte verstärkte Aktivierung der gamma-Motoneurone findet eine unphysiologische "Sollwertverstellung" im Regelkreis statt. Die abnorm erhöhte Ruheentladungsfrequenz der gamma-Motoneurone bewirkt durch eine andauernde Kontraktion der Intrafusalmuskulatur eine erhöhte Entladungsfrequenz der Spindelafferenzen und dadurch indirekt eine verstärkte Aktivierung der alpha-Motoneurone. Dementsprechend steigt der Muskelruhetonus an, im Elektromyogramm ist bereits in Ruhe eine pathologische unwillkürliche Aktivität motorischer Einheiten zu registrieren. Durch die erhöhte Grundaktivität der gamma-Schleife wird die Schwelle und Empfindlichkeit gegenüber Muskeldehnung und kutaner Reizung herabgesetzt, wodurch die weiter oben beschriebenen Phänomene erklärt werden könnten. Auch die bei unseren beiden Patienten auftretende initiale Bewegungshemmung, die auf einer gleichzeitigen Aktivierung des Antagoni-

sten bei aktiver Innervation des Agonisten beruht, kann als Ausdruck einer Dysregulation der zentralen Koordinierungszentren aufgefaßt werden. Ebenso weist auch die beobachtete Auslösung der Muskelspasmen unter affektiven Belastungen auf den Einfluß zentralnervöser Vorgänge hin. Unsere elektromyographischen Untersuchungsbefunde deuten somit insgesamt auf eine Störung der supraspinalen Motorik hin.

Die bei unserem dritten Patienten im Vordergrund stehenden sensiblen Mißempfindungen könnten möglicherweise als eine besondere Manifestationsform des Stiff-man-Syndroms angesehen werden. Der pathogenetische Stellenwert dieser Symptome läßt sich jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht richtig abschätzen. Erst bei einer größeren Zahl von Fallmitteilungen kann dazu Stellung genommen werden, ob beispielsweise die Symptome beim Stiff-man-Syndrom häufiger vorkommen oder vielleicht leichter verlaufen als bei unserem Patienten. Unter den 57 uns aus der Literatur zugänglichen Fallberichten ist uns nur ein Patient mit derartigen "sensiblen Reizerscheinungen bekannt geworden.

Im Gegensatz zum Stiff-man-Syndrom wird bei der Neuromyotonie eine Störung im Bereich des peripheren Nervensystems angenommen. Bei der Pathogenese dieser Erkrankung ging man bis vor etwa 3 Jahren überwiegend davon aus, daß der pathologische Prozeß sich in den terminalen motorischen Nervenfasern abspielt und pathophysiologisch wahrscheinlich eine abnorme Freisetzung von Acetylcholin am neuromuskulären Übergang zugrundeliegt (ISAACS). MERTENS und ZSCHOCKE postulierten jedoch bereits 1965, daß der Ursprung der Erkrankung proximal des postsynaptischen Endplattenabschnitts (vgl. Curarewirkung) und distal des intraspinalen Abschnitts des Motoneurons (vgl. Wirkungslosigkeit der Spinalanästhesie) liegen müsse und somit zumindest rein theoretisch ein Teil der pathologischen Spontanaktivität auch von proximalen Anteilen des peripheren motorischen Nerven ausgehen könne. Ebenso wiesen auch WALLIS u. Mitarb. (1970) sowie IRANI u. Mitarb. (1977) auf die Möglichkeit einer Schädigung in den übrigen Abschnitten des peripheren Nerven nach seinem Abgang aus dem Rückenmark hin. Durch sukzessive Nervenblockade von proximal nach distal ließ sich zeigen, daß die elektromyographisch zu registrierende Daueraktivität um so mehr abnimmt, je weiter distal die Leitungsblockade durchgeführt wird. Der in unserem Fall deutlich vermindernde Effekt der peripheren Nervenblockade

auf die Daueraktivität bis zum passageren Eintreten elektrischer Stille weist ebenfalls auf die Möglichkeit hin, daß die Schädigung des peripheren motorischen Nerven nicht in den distalen Endverzweigungen vorhanden sein kann. Es ist vielmehr anzunehmen, daß bei unserer Patientin der Ursprungsort der die Muskelverkrampfungen hervorrufenden pathologischen Übererregbarkeit in den Nervenabschnitten proximal der Blockierungsstelle (Caput fibulae) und distal der intraspinalen Anteile des Motoneurons liegt.

Die erhöhte Serumaktivität der alkalischen Phosphatase dürfte wohl nicht in unmittelbarem kausalpathogenetischen Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen. Es handelt sich hier vielmehr um eine Nebenwirkung des Phenytoins, das zum Zeitpunkt der laborchemischen Untersuchung von der Patientin etwa ein Jahr lang eingenommen wurde (reaktiv erhöhte Osteolbasenaktivität infolge einer durch eine Hemmung der intestinalen Calciumresorption ausgelösten Hypocalcämie).

Über die Ätiologie des Stiff-man-Syndroms ist bis heute nichts bekannt. Die Vorgeschichte unseres zweiten Patienten weist auf eine Bienenstichverletzung eine Woche vor klinische Manifestation der Erkrankung hin. Da sich in den bisherigen Fallmitteilungen keine sicheren Hinweise für eine infektiöse Ursache finden, muß offen bleiben, ob die Bienenstichverletzung die Eintrittspforte eines möglicherweise bis heute nicht identifizierten Erregers darstellt oder ob es sich hier nicht um ein zufälliges Zusammentreffen beider Ereignisse handelt.

Auch die Ätiologie der Neuromyotonie konnte noch nicht aufgeklärt werden. WALLIS u. Mitarb. (1970) diskutierten den möglichen Zusammehang zwischen den tonischen Muskelverkrampfungen und einer Intoxikation mit 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure. Die ersten Symptome hatten sich nämlich zu einem Zeitpunkt manifestiert, als der 21jährige Plantagenarbeiter bereits ein Jahr lang Zuckerrohr mit diesem Herbizid besprüht hatte, ohne eine Schutzmaske oder Handschuhe zu tragen. Der ständige Kontakt mit dem Unkrautvernichtungsmittel dürfte somit in diesem Fall zumindest ein begünstigender Faktor für das ungewöhnlich rasche Auftreten der klinischen Symptome und ihre Schwere gewesen sein. Zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung konnte allerdings diese Substanz im Urin des Patienten nicht nachgewiesen werden.

BLACK u. Mitarb. (1972) fanden bei einem Neugeborenen mit Neuromyotonie eine erhöhte Serumkonzentration von DDE (Dichlordiphenyldichloräthylen), einem Metaboliten von DDT (Dichlordiphenyltrichloräthylen), der im allgemeinen bei chronischer Intoxikation mit diesem Herbizid nachgewiesen werden kann. Bemerkenswert ist die kurze Dauer von nur wenigen Stunden bis zum Auftreten anhaltender tonischer Muskelverkrampfungen. Da demzufolge eine DDT-Exposition des Neugeborenen ausscheidet, gewinnt die Vermutung an Wahrscheinlichkeit, daß der DDT-Metabolit über die mütterliche Plazenta in den fetalen Kreislauf gelang war. Die alles in allem noch ungeklärten Zusammenhänge lassen jedoch nicht den Schluß zu, in der von den genannten Autoren postulieren DDT-Intoxikation die alleinige Ursache der Neuromyotonie zu sehen, vor allem wenn man die relative Häufigkeit dieses Krankheitsbilds der Seltenheit der Neuromyotonie gegenüberstellt. Bei unserer Patientin mit Neuromyotonie konnte keine das periphere motorische Neuron schädigende Substanz nachgewiesen werden.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, aufgrund des Studiums der in der Weltliteratur publizierten gesicherten Krankheitsfälle von Stiff-man-Syndrom und Neuromyotonie sowie anhand dreier eigener Kasuistikbeispiele das klinische Bild zweier seltener, bisher noch weitgehend unbekannter neurologischer Erkrankungen ausführlich darzustellen, die diagnostischen Kriterien herauszuarbeiten und die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zu analysieren, die sich bei der klinischen Diagnostik beider Krankheitsbilder ergeben können.

Seit der Erstbeschreibung durch MOERSCH und WOLTMAN (1956) wurden unseres Wissens 43 weitere Fälle von Stiff-man-Syndrom mitgeteilt, so daß insgesamt 57 Patienten bekannt sind. Die oft schubweise, insgesamt jedoch chronisch progredient verlaufende Erkrankung mit proximal beginnender Muskelsteifigkeit zeigt im Elektromyogramm eine oft kontinuierlich ableitbare unwillkürliche Aktivität normal konfigurierter motorischer Einheiten, die sich durch Differentialblockade des peripheren Nerven, Spinalanästhesie und Narkose beseitigen läßt und auch im Schlaf verschwindet. Durch Emotionen oder plötzliche akustische und taktile Reize lassen sich zusätzliche heftige schmerzhafte Muskelspasmen auslösen, die sogar zu Knochenfrakturen führen können.

Die Abgrenzung der Neuromyotonie gegenüber dem Stiff-man-Syndrom und damit die Festlegung als eigenständiges Krankheitsbild erfolgte 1965 durch MERTENS und ZSCHOCKE. Bis heute sind nach unserer Kenntnis 43 Patienten mit dieser Erkrankung beschrieben worden. Die Neuromyotonie ist charakterisiert durch eine distal beginnende, chronisch progrediente, teilweise ebenfalls schubförmig sich verstärkende Dauerverkrampfung der Skelettmuskulatur. Im Elektromyogramm wird eine ständige pathologische Spontanaktivität registriert, die von mittelstarker bis starker Willkürаktivität nicht zu unterscheiden ist und - im Gegensatz zum Stiff-man-Syndrom - im Schlaf, in Narkose sowie nach peripherer Nervenblockade und Spinalanästhesie unverändert bestehen bleibt. Ein wichtiges Charakteristikum ist das gute Ansprechen der klinischen Symptomatik auf eine Therapie mit Phenytoin und Carbamazepin.

Durch die Verlaufsbeobachtung einer Patientin, die über 20 Jahre an einer Neuromyotonie litt und in diesem Zeitraum nie behandelt worden war, wurde die Entwicklung von Muskelatrophien und irreversiblen Gelenkkontrakturen im Spätstadium der Erkrankung aufgezeigt.

Der zweite hier geschilderte Fall weist die für ein Stiff-man-Syndrom charakteristische neurologische Symptomatik auf und fügt sich darüber hinaus nahtlos in die Berichte über elektrophysiologische und neuropharmakologische Befunde ein. Die dritte Kasuistik eines Patienten mit Stiff-man-Syndrom ist bemerkenswert durch die ungewöhnliche Symptomausprägung mit distal beginnenden Muskelverkrampfungen und chronisch-rezidivierenden sensiblen Mißempfindungen im Bereich einzelner Nerven. Am Beispiel der letzten Patientin werden kurz die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten angedeutet, die sich bei der Abgrenzung des Stiff-man-Syndroms gegenüber einer psychogenen Gangstörung ergeben können.

Aus der Erfahrung vieler anderer Autoren und eigener Beobachtung ziehen wir den Schluß, daß bei Stiff-man-Syndrom und Neuromyotonie für eine kritische Diagnosestellung die Beurteilung des klinischen Bildes allein nicht ausreicht, sondern nur zusätzliche elektrophysiologische und neuropharmakologische Testmethoden zur richtigen Diagnose führen können. Solche Bemühungen erscheinen gerechtfertigt, da bei rechtzeitiger Diagnose beider Erkrankungen eine erfolgreiche medikamentöse Dauertherapie möglich ist, die Entwicklung von Spätkomplikationen weitgehend verhindert werden kann und gleichzeitig auch Remissionen gefördert werden können.

Die erhobenen neuroendokrinologischen Befunde sprechen für eine kausale Bedeutung der Hyperaktivität zentraler noradrenerger Neurone in der Pathogenese des Stiff-man-Syndroms, so daß ein peripherer Sitz der Störung immer unwahrscheinlicher wird. Die therapeutische Konsequenz aus dieser Hypothese ist eine Senkung des erhöhten Noradrenalinspiegels im Gehirn durch Benzodiazepin-Derivate (z.B. Diazepam oder Clonazepam). Weitere Fortschritte in der Kenntnis der Pathogenese des Stiff-man-Syndroms sind vor allem von einer Intensivierung der neuroendokrinologischen Diagnostik zu erhoffen.
Die bei der Neuromyotonie unterschiedlich starke Beeinflußbarkeit der im Elektromyogramm zu registrierenden Daueraktivität durch die periphere Nervenblockade weist auf die Möglichkeit hin, daß zumindest bei einem Teil der Patienten die pathologische Übererregbarkeit überwiegend den proximalen Anteilen des peripheren motorischen Nerven entstammt und bei einer anderen Gruppe von Neuromyotoniekranken sowohl in den distalen als auch in den proximalen Nervenabschnitten entstehen kann. Bei der letzten Gruppe von Patienten schließlich geht die pathologische Spontanaktivität größ-

tenteils von den terminalen motorischen Nervenfasern aus. Die von uns erhobenen neuropharmakologischen Befunde sprechen dafür, daß bei unserer Patientin der Ursprungsort der neuromyotonen Funktionsstörung im proximalen Anteil des peripheren Nerven distal des intraspinalen Abschnitts liegt.

Die Ätiologie beider Erkrankungen ist nach wie vor unbekannt. Auch wir konnten durch unsere Fallanalysen keinen entscheidenden Beitrag zur Ätiologie liefern. Weitere Fallmitteilungen und Verlaufsbeobachtungen sind deshalb zur ätiologischen Klärung des Neuromyotonie und des Stiff-man-Syndroms erforderlich.

Dem Referenten, Herrn

Professor Dr. med. Kenneth Ricker

danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die stets freundliche und hilfreiche Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.

Dem Direktor der Klinik, Herrn

Professor Dr. med. Hans-Georg Mertens

danke ich ergebenst für die Übernahme des Korreferats und die Erlaubnis, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Mein Dank gilt auch Frau E. Thyroff, die mir bei allen technischen Arbeiten im EMG - Labor half.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABERFELD; D.C., L.P. HINTERBUCHNER, M. SCHNEIDER :

Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities.
Brain 88 (1965) 313 - 322

2. ABERFELD, D.C., T. NAMBA, M.V. VYE, D. GROB :

Chondrodystrophic myotonia: report of two cases
Arch. Neurol. 22 (1970) 455 - 462

3. ALLSOP, J.L.:

The Stiff-Man Syndrom
Proc. Aust. Assoc. Neurol. 1 (1963) 19-21

4. AMBROSETTO; C., E. LUGARESI, B. BERTI CERONI:

Tetano cronico criptogenetico: "stiff-man" syndrom di Moersch e Woltman
Giorn. Psichiat. Neurop. 94 (1966) 511-520

5. ASHER, R.:

A woman with the stiff-man syndrom
Brit. med. J. 1958 I, 265-266

6. BADY, B., P.F. GIRARD, S. JALLADE, L. GAILLARD:

Uns observation de pseudomyotonie guerie par la carbamazepine.
Rev. Neurol. 120 (1069) 277-286

7. BARRON, S.A., R.R. Heffner:

Continuous muscle fiber activity - a case with unusual clinical features.
Arch. Neurol. 36 (1979) 520-521

8. BEKENY, G., SZIRTES, G.:

"Stiff man" syndroma
Orv. Hetil. 115 (1974) 2795-2799

9. BLACK, J.R., R. GARCIA-MULLIN, E. GOOD, S. BROWN:

Muscle rigidity in a newborn due to continuous peripheral nerve hyperactivity
Arch. Neurol. 27 (1972) 413-425

10. BOUCHIER, I.A.D.:

The Stiff-Man Syndrome
S.A. Med. J. 33 (1959) 140-142

11. BOWLER, D.:

The "Stiff-Man Syndrome" in a boy
Arch. Dis. Childh. 35 (1960) 289-292

12. BOZIK, L., P. KUKUMBERG:

Syndrom kontinualnej aktivity svaloveho vlakna
Cesk. Neurol. Neurochir. 38 (1975) 346-350

13. BRAGE, D.:

Sindrome del hombre tieso (Stiff-man)
Rev. clin. esp. 72 (1959) 30-38

14. BROSER, F., G. DITZEN, K. FRIEDRICH:

Ergänzende elektrophysiologische Befunde bei einem Fall von Neuromyotonie
Nervenarzt 46 (1975) 100-104

15. BRUCKNER, W.J.:

"Stiff-Man" Syndrom - progressive fluctuating muscular rigidity and spasm
California Med. 87 (1957) 336-338

16. BRZECKI, A., L. PAWLAK:

Zespol "sztywnego czowieka".
Pol. Tyg. Lek. 28 (1973) 1898-1900

17. BUSCAINO, G.A., G. CAMPANELLA, L. SERLENGA, O. LABIANCA

Patologia neuromuscolare insolita nota 2: aspetti clinici, istoenzimatici muscolari ed elettromiografici di un caso di rigidita accessuale generalizzate con caduta ("Stiff-man-Syndrom"?).
Acta Neurol. 25 (1970) 509-523

18. BUSCAINO, G.A., O. LABIANCA, G. CARUSO:

Patologia neuromuscolare insolita nota 1: reperti elettromiografici ed istoenzimatici muscolari in un sogetto con "sindrome di attivita muscolare continua" (neuromiotonia).
Acta Neurol. 25 (1970) 206-224

19. CADILHAC, J., P. BALDET, J. GREZE, H. DUDAY:

E.M.G. studies of two family cases of the Schwartz and Jampel syndrome.
Electromyogr. clin. Neurophysiol. 15 (1975) 5-12

20. CERNIBORI, A.:

Contributo clinico ed elettromiografico allo studio della sindrome di Isaacs-Mertens (sindrome di attivita spontanea continua di fibra muscolare o neuromiotonia).
Riv. Neurol. 46 (1976) 12-24

21. CERONI, B.G., E. LUGARESI, C. AMBROSETTO:

Sindrome tetanica cronica ("Stiff-man" syndrome di Moersch e Woltman). Rassegna critica e presentazione di un caso personale.
Riv. Sper. Freniat. 91 (1967) 589-633

22. COBB, J.:

Stiff-man syndrome: is the lesion at spinal cord or brain stem level?
Proc. roy. Soc. Med. 67 (1974) 1065-1066

23. COHEN, L.:

Stiff-Man Syndrome. Two patients treated with diazepam.
J. Amer. med. Ass. 195 (1966) 222-224

24. DaSILVA, A.B., H.H. JAPP, A. SALDANHA, F.G. HENRIQUES:

Sindrome de Isaacs.
Arq. Neuropsiquiatr. 35 (1977) 139-145

25. DESAI, A.D., S.S. Pandya, T.N.K. Raju:

Continuous muscle fibre activity (Isaacs).
Neurology (Bombay) 18 (1970) 101-106

26. DESAI, D., A.D. DESHPANDE, S.S. PANDYA, M.P. BHAGAT:

A case of Stiff-Man Syndrome.
Neurol. India 23 (1975) 156-161

27. DRECHSLER, B., O. NEVSIMAL, M. SUTA, M. TUHACEK:

"Stiff-Man Syndrome". Eine klinische und elektromyographische Studie.
8th International Congress of Neurology, Vienna 1965
Proceedings Tom. II, S. 403-406

28. DUPELJ, J., N. GREVIC, N. PUSKARIC:

Stiff-Man Syndrome
8th International Congress of Neurology, Vienna 1965,
Nachtragsband S. 163-166

29. ERMINIO, F., C. MENOZZI:

Stiff-man syndrome: studio elettrofisiologico di un caso.
Riv. Neurol. 37 (1967) 81-98

30. FRANK, G., M. CORNETTE, T. GRISAR, G. MOONEN, M.A. GEREBTZOFF:

Le syndrome de l'homme raide. Etude clinique, polygraphique et histoenzymologique.
Acta neurol. belg. 74 (1974) 221-240

31. GAMSTORP, J., G. WOHLFAHRT:

A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration.
Acta Psych. Neurol. (Scand.) 34 (1959) 181-194

32. GARDNER-MEDWIN, D., J. WALTON:

Myokymia with impaired muscular relaxation.
Lancet 1 (1969) 127-130

33. GORDON, E.E., D.M. JANUSZKO, L.K. KAUFMAN:

A critical survey of Stiff-Man Syndrome.
Amer. J. Med. 42 (1967) 582-599

34. HAFFNER, Z., H. ERZSEBET:

Pseudomyotonia (Isaacs-syndroma)
Orv. Hetil. 116 (1975) 2895-2897

35. HALL, C.D., C.C. HAWORTH:

"Stiff-Man Syndrome" and Trauma.
Brit. med. J. 1971 III, 531

36. HEITMANN, R.:

Das Stiff-Man Syndrom.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 36 (1968) 82-99

37. HOWARD, F.M.:

A new and effective drug in treatment of the stiff-man syndrome.
Proc. Mayo clin. 38 (1963) 202-212

38. HUHNSTOCK, K., BROCK, R., E. KUHN:

Über das Stiff-man Syndrom.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 1388-1394

39. HUGHES, R.C., V.A. MATTHEWS:

Pseudomyotonia and myokymia.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32 (1969) 11-14

40. HUTTENLOCHER, P.R., J. LANDWIRTH, V. HANSON, B.R. GALLAGHER:

Osteo-chondro-muscular dystrophy. A disorder manifested by multiple skeletal deformities, myotonia and dystrophic change in muscle.
Pediatrics 44 (1969) 945-958

41. IRANI, P.F., A.V. PUROHIT, N.H. WADIA:

The syndrome of continuous muscle fiber activity.
Acta Neurol. Scandinav. 55 (1977) 273-288

42. ISAACS, H.:

A syndrome of continuous muscle fibre activity
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 24 (1961) 319-325

43. ISAACS, H.:

Quantal Squander.
S. A. J. Lab. Clin. Med. 10 (1964) 93-95

44. ISAACS, H.:

Continuous muscle fibre activity in an indian male with additional evidence of terminal motor fibre abnormality.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30 (1967) 126-133

45. ISAACS, H., J.J.A. HEFFRON:

The syndrome of "continuous muscle-fibre activity" cured: further studies.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37 (1974) 1231-1235

46. ISAACS, H., G. FRERE:

Syndrome of continuous muscle-fibre activity - histochemical, nerve terminal and end-plate study of two cases.
South. Afric. Med. J. 48 (1974) 1601-1607

47. ISAACS, H.:

Stiff-man syndrome in a black girl.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 42 (1979) 988-994

48. JACKSON, D.L., S. SATYA-MURTI, L. DAVIS, D.D. DRACHMAN:

Isaacs syndrome with laryngeal involvement: an unusual presentation of myokymia.
Neurology 29 (1979) 1612-1615

49. JANDOLO, B., A. RICCIO:

Un caso di sindrome dell'uomo rigido (Stiff-man syndrome).
Riv. Neurol. 46 (1976) 46-56

50. KAESER, H.E., F. CORBAT:

Neuromyotonie ou la maladie des fasciculations.
Rev. Neurol. 120 (1969) 430-432

51. KASPEREK, S., S. ZEBROWSKI:

Stiff-man syndrome and encephalomyelitis.
Arch. Neurol. 24 (1971) 22-31

52. KUGELMASS, I.N.:

Stiff-man syndrom in a child.
New York J. Med. 61 (1961) 2483-2487

53. LEVY, J.A., E.O. WITTIG, E.C. PERRAZ:

Esclerodermia associada a atividade electric muscular continua.
Arq. Neuro-Psiquiat. 23 (1965) 283-287

54. LHERMITTE, R., F. CHAIN, R. EXCOUROLLE, R. CHEDRU, G. GUILLEMINAULT:

Un nouveau cas de contracture tetaniforme distinct du "Stiff-man-syndrome": etude pharmacologique et neuropathologique d'cas d'encephalomyélite à prédominance médullaire.
Rev. Neurol. 128 (1973) 3-21

55. LITTLE, S.C., B.K. JOHNSON, M.A. ANHALT, D.E. CHASTAIN:

The "Stiff-man" syndrome: a report of two additional cases treated with diazepam.
Alabama J. Med. 4 (1967) 416-421

56. LONGO, V., F. RINALDI, R. BRAVVACCIO:

Sulla sindrome di Moersch e Woltman (Stiff-man syndrome).
In: Problemi di neurologia e psichiatria. "Il Pensiero scientifico", Roma 1969

57. LUBLIN, F.D., P. TSAIRIS, L.J. STRELETZ:

Myokymia and impaired muscular relaxation with continuous motor unit activity.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 42 (1979) 557-562

58. LÜTSCHG, J., F. JERUSALEM, H.P. LUDIN:

The syndrome of "continuous muscle fiber activity".
Arch. Neurol. 35 (1978) 198-205

59. MAGNUSSON, R.L., B.M. ABRAMS, J.E. REISS:

Continuous muscle fiber activity: Isaacs-Mertens syndrome.
Arch. Phys. Med. Rehab. 53 (1972) 282-285

60. MASTROPAOLO, C., M. PARMA:

Sindrome di Moersch e Woltman o "stiff-man syndrome".
Minerva Med. 51 (1960) 1201-1204

61. McQuillen, M.P., K. TUCKER, E.D. PELLEGRINO:

Syndrome of subacute generalized muscular stiffness and spasm.
Arch. Neurol. 16 (1967) 165-174

62. MENOZZI, C., F. ERMINIO, N. ZANGHERI:

Studio clinico ed elettrofisiologico di un caso di Stiff-Man.
Giorn. Psichiat. Neurop. 95 (1967) 253-274

63. MEREU, T.R., I.H. PORTER, G. HUG:

Myotonia, shortness of stature and hip dysplasia. Schwartz-Jampel syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 117 (1969) 470-478

64. MERTENS, H.G., K. RICKER:

Übererregbarkeit der gamma-Motoneurone beim "Stiff-man" Syndrom
Klin. Wschr. 46 (1968) 33-42

65. MERTENS, H.G., S. ZSCHOCKE:

Neuromyotonie
Klin. Wschr. 43 (1965) 917-925

66. MAMOLI, B., W.-D. HEISS, E. MAIDA, I. PODREKA:

Electrophysiological studies on the "Stiff-man" Syndrome.
J. Neurol. 217 (1977) 111-121

67. MARTINELLI, P., P. PAZZAGLIA, P. MONTAGNA:

Stiff-man syndrome associated with nocturnal myoclonus and epilepsy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41 (1978) 458-462

68. MOERSCH, F.P., H.W.WOLTMAN:

Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("Stiff-man" syndrome: report of case and some observations in 13 other cases.
Proc. Mayo clin. 31 (1956) 421-427

69. NAKANISHI, T., H. SUGITA, Y. SHIMADA, Y. TOYOKURA:

Neuromyotonia - a mild case.
J. neurol. Sci (26 (1975) 599-604

70. NEGRI, S., T. CARACENI, A. BOIARDI:

Neuromyotonia
Eur. Neurol. 16 (1977) 35-41

71. NEHLIL, J., Y LE BESNERAIS, J.D. LOUTRE:

Syndrome myokymies, pseudomyotonie, atrophies musculaires, hyperhidrose.
Rev. Neurol. 131 (1975) 725-728

72. NEVSIMAL, O., M. SUTA, M. TUHACEK:

"Stiff-man" Syndrom. Syndrom postupne narustajici svalove ztuhlosti s intermitentnimi zachvaty svalovych kreci.
Cesk. neurol. 30 (1967) 133-138

73. NYLAND, H., S.I. MELLGREN, A.G. FRÖVIG:

Stiff-man syndrome with central and peripheral nervous manifestations.
J. Neurol. 219 (1978) 171-176

74. O'CONNOR, D.C.J.:

Stiff-man syndrome.
Brit. med. J. 1958 I, 265-266

75. OLAFSON, R.A., D.W. MULDER, F.M. HOWARD:

"Stiff-man" syndrome. A review of the literature, report ot three additional cases and discussion of pathophysiology and therapy.
Proc. Mayo clin. 39 (1964) 131-144

76. Papst, W.:

Differentialdiagnose der okulären Neuromyotonie.
Ophthalmologica 164 (1972) 252-263

77. PALAO, A., M. GARCIA:

Estudio electroneurofisiologico del sindrome caracterizado por mioquimias, hyperhidrosis y debilidad muscular.
Arch. Neurobiol. 40 (1977) 25-36

78. PENDEFUNDA, G.H., C. OPRISAN, M. CIOBANY, V. COZMA:

Clinico-electromyographic considerations on a case of neuromyotonia.
Rev. Roum. Med. (Neurol. Psychiat.) 13 (1975) 237-245

79. PETROZZI, C., J. DEL CARPIO:

El sindrome del hombre tieso
Rev. Neuropsiquiatr. 36 (1973) 34-45

80. PRICE, T.M.L., E.N. ALLOT:

The Stiff-man syndrome. Preliminary report of a case.
Brit. med. J. 1958 I, 682-685

81. RICKER, K., D. SEITZ, E. TROSTDORF:

Myositis fibrosa generalisata and "Stiff-man" syndrome
Eur. Neurol. 3 (1970) 13-27

82. RICKER, K., H.G. MERTENS:

Okuläre Neuromyotonie
Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 156 (1970) 837-842

83. RICKER, K., H.G. MERTENS, G. PAAL:

Polyneuropathy and Stiff-man syndrome.
Eur. Neurol. 5 (1971) 11-24

84. ROHMER, F., F. ISCH, C. ISCH-RAUSSARD, P. NORTH:

Etude electro-clinique d'un cas de "neuromyotonie" avec myokymies, reagissant favorablement a la carbamazepine.
Rev. Neurol. 125 (1971) 239-246

85. ROUSSELOT, J.P., R. STEIMLE:

Etude clinique et electromyographique d'une forme incomplete de syndrome de l'homme raide.
Rev. electroenceph. neurophysiol. clin. 3 (1973) 388-390

86. ROVETTA, P.:

The Isaacs and Mertens syndrome and its relations to the syndrome of Moersch and Woltman.
Muscle Diseases, Proceedings of an international Congress,
Milan 19-21 May 1969, p. 639

87. SANNA, G., F. BRAVACCIA, C. PAOLOZZI, E. VOLPE:

Considerazioni cliniche, patogenetiche e terapeutiche su un caso di "Stiff-man syndrome".
Acta Neurol. 30 (1975) 229-242

88. SAVOLDI, R., A. MOGLIA, M. POLONI:

Permanent contracture of the striated muscle: report of a peculiar case.
Rev. electroencephalogr. neurophysiol. clin. 5 (1973) 18-22

89. SCARLATO, G., R. SCHOENHUBER, G. VALLI:

Particolarita istoenzimologiche in un caso di neuromiotonia
Acta Neurol. 29 (1974) 383-393

90. SCHMIDT, R.T., S.M. STAHL, R. SPEHLMANN:

A pharmacologic study of the stiff-man syndrome.
Neurology 25 (1975) 622-626

91. SCHWARTZ, O., R.S. JAMPEL:

Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy.
Arch. Ophthal. 68 (1962) 52-57

92. SEITZ, D.:

Über eine ungewöhnliche, durch ausgedehnte Kontrakturen gekennzeichnete Muskelaffektion. Zugleich ein Beitrag zur Differentialdiagnose der primären Muskelkrankheiten.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 178 (1958) 492-505

93. SERRATRICE, G., H. ROUX, R. AQUARON, G. de BISCHOP:

Un cas de syndrome de l'homme raide
Sem. Hop. Paris 45 (1969) 1555-1559

94. SERRE, H., J. CADILHAC, L. SIMON, J. MINVIELLE, J. SANY:

Le "syndrome de l homme raide".
Cah. Med. 12 (1971) 369-382

95. SHAH, D.M., H.M. RUBINSTEIN:

Stiff-man syndrome. Report of a case.
Indian J. Med. Sci. 25 (1971) 41-44

96. SHUKLA, K.L., P. SIKAND:

"Stiff-man" syndrome
J. Ind. Med. Ass. 37 (1961) 610

97. SIE, K.L., P.S. BLOM, C. GOOR:

Een geval van "stiff man syndrome" bij een vrouw.
Nederl. T. Genneesk. 110 (1966) 1566-1569

98. SIEGLER, H.:

Dysphagia - an unusual presentation symptom of the "stiff-man syndrome"
Arch. Path. 70 (1960) 520-525

99. SIGWALD; J., Ph. RAVERDY, M. FARDEAU, F. GREMY:

Pseudomyotonie: forme particulaire d'hypertonie musculaire d'predominance distale.
Rev. Neurol. 115 (1966) 1003-1014

100. SIGWALD, J., C. GUILLEMINAULT:

Syndromes de contracture permanente.
Rev. Neurol. 124 (1971) 191-212

101. SIGWALD; J., P. RONDOT, Ph. RAVERDY, B. SINGER:

Le syndrome de l'homme raide ("Stiff-man syndrome")
Sem. Hop. Paris 44 (1968) 1705-1715

102. SIKES, Z.S.:

Stiff-man syndrome. Analysis and case report with spinal cord autopsy.
Dis. Nerv. Syst. 20 (1959) 254-258

103. STÖHR, M., R. HECKL:

Das Stiff-man Syndrom. Klinische, elektromyographische und pharmakologische Befunde bei einem eigenen Fall.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 223 (1977) 171-180

104. STUART, F.S., M. HENRY, H.L. HOLLEY:

The "Stiff-man" syndrome: report of a case.
Arthr. Rheumat. 3 (1960) 229-232

105. SULWAY, M.J., P.E. BAUME, E. DAVIS:

Stiff-man syndrome presenting with complete esophageal obstruction.
Amer. J. dig. Dis. 15 (1970) 79-83

106. SUTTENFIELD, F.D.:

The "Stiff-man syndrome". Report of a case.
Amer. J. Phys. Med. 43 (1964) 214-216

107. TAYLOR, R.G., R.B. LAYZER, H.S. DAVIS, W.M. FOWLER:

Continuous muscle fiber activity in the Schwartz-Jampel syndrome.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 33 (1972) 497-509

108. TRETHOWAN, W.H., J.L. ALLSOP, B. TURNER:

The "Stiff-man" syndrome. Report of two further cases.
Arch. Neurol. 3 (1960) 448-456

109. VALENTIN, M.:

Stiff-man Syndrom
Med. Klin. 64 (1969) 1758-1760

110. WAERNESS, E.:

Neuromyotonia and bronchial carcinoma.
Electromyogr. clin. Neurophysiol. 14 (1974) 527-535

111. WALLIS, W.E., A. van POZNAK, F. BLUM:

Generalized muscular stiffness, fasciculations and myokymia of peripheral nerve origin.
Arch. Neurol. 22 (1970) 430-439

112. WALSH, J.C.:

Neuromyotonia: an unusual presentation of intrathoracic malignancy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 39 (1976) 1086-1091

113. WARNEKE, L.:

Stiff-man syndrome.
Canad. Psychiat. Ass. J. 19 (1974) 399-404

114. WELCH, L.K., O. APPENZELLER, J.M. BICKNELL:

Peripheral neuropathy with myokymia, sustained muscular contraction and continuous motor unit activity.
Neurology 22 (1972) 161-169

115. WERK, E.E., L.J. SHOLITON, R.T. MARNELL:

The "Stiff-man" Syndrome and Hyperthyroidism.
Amer. J. Med. 31 (1961) 647-653

116. WESTBLOM, U.:

Stiff-man syndrome and clonazepam.
J. Amer. med. Ass. 237 (1977) 1930

117. WHALEN, R.E., J.J. COMPS, W.P. DEISS:

"Stiff-man" syndrome.
Amer. J. Med. 27 (1959) 678-681

118. WHITELEY, A.M., M. SWASH, H. URICH:

Progressive encephalomyelitis with rigidity. Its relation to subacute myoclonic spinal neuronitis and to the stiff-man syndrome.
Brain 99 (1976) 27-42

119. WOLTER, M., D. BRAUER:

Das Neuromyotonie-Syndrom
Fortschr. Neurol. Psychiat. 45 (1977) 98-105

120. YAROM, R., J. CHACO, D. STEIGBÜGEL:

Ultrastructure of muscle in Stiff-man syndrome.
Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 362 (1974) 207-221

121. YOUNG, W.:

The Stiff-man syndrome.
Brit. J. Clin. Pract. 20 (1966) 507-510

LEBENSLAUF

Am 5. August 1954 wurde ich als erster Sohn des Lehrers Waldemar Wiedemann und seiner Ehefrau Helene, geb. Sieber, in Nördlingen, Kreis Donau-Ries geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Nördlingen, anschließend den humanistischen Zweig des Theodor-Heuss-Gymnasiums am gleichen Ort. Hier legte ich am 8. Juni 1973 die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1973/1974 wurde ich an der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf zum Studium zugelassen. Nach einem Semester wechselte ich an die Universität Regensburg über, wo ich am 26. August 1976 die Ärztliche Vorprüfung bestand. Ab Wintersemester 1975/1976 setzte ich meine klinische Ausbildung an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg fort und legte dort am 31. August 1976 den ersten und am 31. August 1978 den zweiten Abschnitt der bundeseinheitlichen Ärztlichen Prüfung ab.

In der Zeit v. 15. Oktober 1978 bis zum 27. Mai 1979 war ich als Internatsstudent auf der Inneren und Chirurgischen Abteilung des Stadt- und Kreiskrankenhauses Ansbach tätig. Den letzten Abschnitt des Internatsjahres verbrachte ich v. 28.Mai 1979 bis 15. September 1979 in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg.

Mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung beendete ich am 22. November 1979 mein Studium.

Seit April 1980 arbeite ich in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Würzburg.

Walter Wiedemann

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80